

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N^o 281

POUR

LE DOCTORÂT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Samuel CHOLODENKO

Né le 23 octobre 1902, à Odessa (Russie)

ÉTAT ACTUEL

DE LA

CHIMIOTHÉRAPIE ANTIBACTÉRIENNE

PAR CERTAINS COMPOSÉS

BENZÉNIQUES SOUFRÉS

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

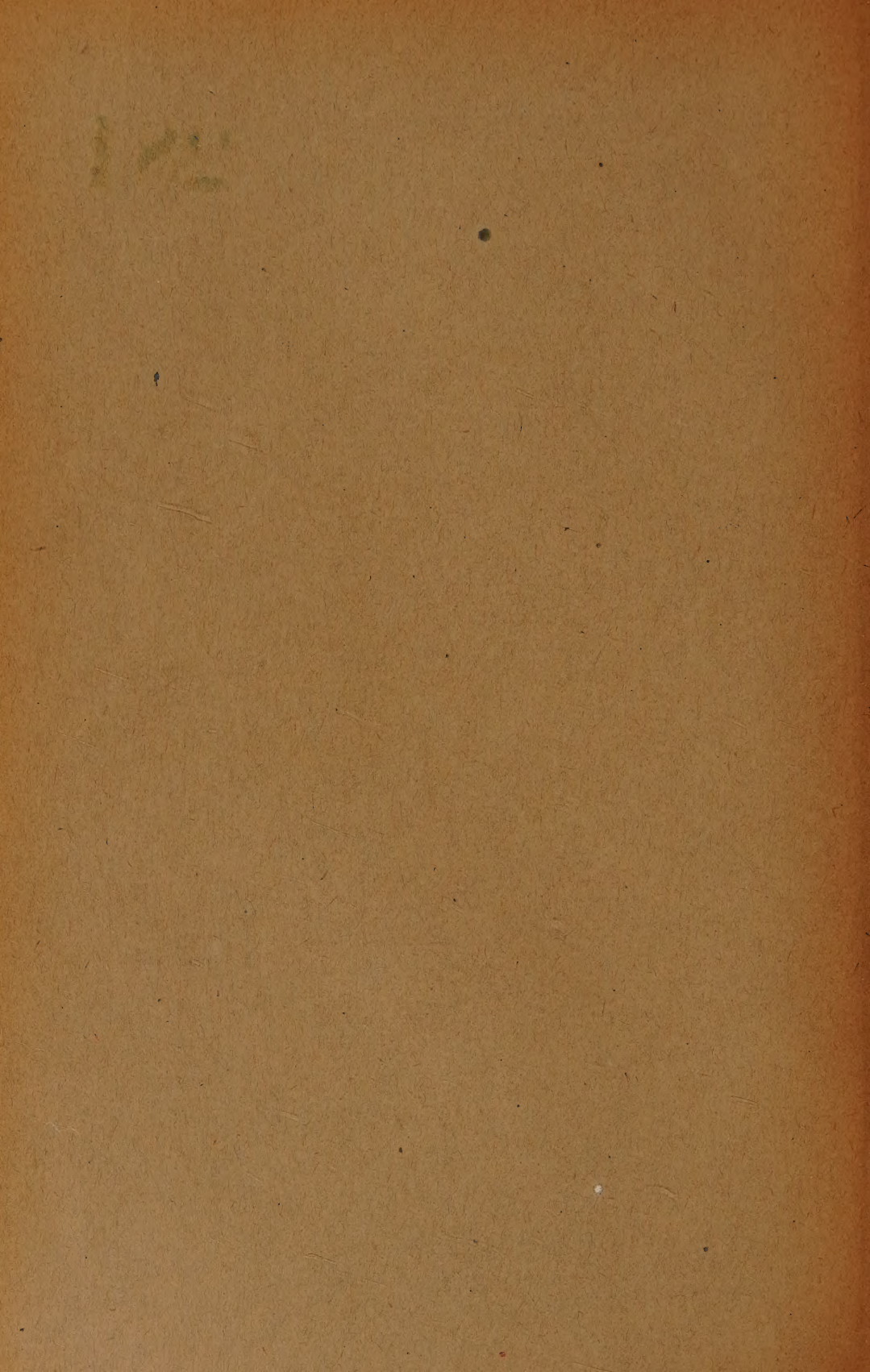
PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Samuel CHOLODENKO

Né le 23 octobre 1902, à Odessa (Russie)

ÉTAT ACTUEL

DE LA

CHIMIOTHÉRAPIE ANTIBACTÉRIENNE

PAR CERTAINS COMPOSÉS

BENZÉNIQUES SOUFRÉS

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

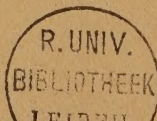
1938

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique d'assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) . Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX.... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LARDENNOIS.... Pathologie chirurgicale.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
VALLERY-RADOT		VELTER.	
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MERE

*Témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance.*

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRÈRE

A MON NEVEU

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LEMIERRE

Professeur de Clinique des maladies infectieuses
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

Respectueux hommage.

ÉTAT ACTUEL DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIBACTÉRIENNE PAR CERTAINS COMPOSÉS BENZÉNIQUES SOUFRÉS

INTRODUCTION

Ces années dernières, on a pu assister à de très grands progrès de la chimiothérapie antibactérienne. Jusque-là, c'était à la vaccinothérapie et à la sérothérapie que le praticien était obligé de s'adresser pour la prévention et le traitement de la plupart des maladies microbiennes. Dans certains cas, ces méthodes, qui ont rendu et qui rendent encore journellement de si remarquables services, se montrent nettement insuffisantes et donnent des résultats soit contestables, soit nuls. Dans les infections streptococciques, en particulier, la préparation même des vaccins et des sérums rencontre de grandes difficultés, qui s'expliquent, avant tout, par l'extrême variété des races microbiennes et par leur faible pouvoir antigène. Malgré le nombre considérable de travaux consacrés à ce sujet, le praticien n'avait à sa disposition, il y a peu de temps encore, aucune médication efficace contre le streptocoque notamment.

Ceci explique le grand intérêt qu'a soulevé, parmi

les médecins et les biologistes, la découverte de G. Domagk [1, 2].

Au cours d'une longue série de recherches, entreprises dans les laboratoires de l'I. G. Farbenindustrie, en collaboration avec les chimistes Mietsch et Klarer, Domagk découvrit, en 1932, l'action curative de certains composés azoïques dans la septicémie expérimentale de la souris.

Cette découverte, par l'importance de l'agent pathogène qu'elle allait permettre de combattre, et par les possibilités nouvelles qu'elle laissait entrevoir dans le domaine de la chimiothérapie, peut être, à juste titre, considérée comme l'un des événements les plus importants de la thérapeutique.

En fait, les espoirs que l'on avait fondés en ces azoïques n'ont pas été déçus. De plus, depuis la synthèse de ces nouveaux corps, de nouvelles découvertes, tant au point de vue chimique que dans l'expérimentation sur l'animal, sont survenues, qui ont singulièrement étendu la portée des premiers travaux de Domagk.

Nous diviserons notre étude en deux parties. Dans la première partie, expérimentale, nous exposerons successivement :

- 1° l'historique de la découverte des principaux composés utilisés ;
- 2° les résultats expérimentaux relatifs à leur action antistreptococcique ;
- 3° les résultats expérimentaux relatifs à leur action antagonococcique ;

- 4° les résultats expérimentaux relatifs à leur action antiméningococcique ;
- 5° leur toxicité étudiée au point de vue expérimental ;
- 6° les différentes théories concernant leur mécanisme d'action.

La seconde partie, clinique, exposera successivement :

- 1° les résultats obtenus dans le traitement des affections à streptocoque ;
- 2° les résultats obtenus dans le traitement des affections à méningocoque ;
- 3° les résultats obtenus dans le traitement de la blennorrhagie ;
- 4° les résultats obtenus dans le traitement de la gangrène gazeuse ;
- 5° les résultats obtenus dans le traitement des colibacilloses et de la fièvre typhoïde ;
- 6° les résultats obtenus dans le traitement de certaines autres infections.

Le dernier paragraphe sera consacré à l'exposé des divers accidents observés avec cette médication, et aux conclusions. Ces dernières ne seront envisagées que du point de vue thérapeutique et non expérimental.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

1. Historique.

Les chimistes allemands Klarer et Mietsch ont réussi, en 1932, à créer un corps nouveau, appelé en Allemagne le *Prontosil* et constitué par une chrysoïdine sulfamidée. C'est le chlorhydrate de 4 sulfonamide 2,4 diaminoazobenzol. Ce n'est que trois ans plus tard, en 1935, que G. Domagk rendit ce produit célèbre en publiant des résultats favorables qu'il avait obtenus avec lui dans le traitement de la streptococcie expérimentale de la souris. Ce corps, doué de si remarquables propriétés, est une matière colorante. Depuis Ehrlich, en effet, les chimistes et les bactériologistes avaient essayé de trouver des médicaments antimicrobiens dans la série des colorants, et la découverte de Domagk semblait apporter la plus brillante des confirmations aux conceptions du fondateur de la chimiothérapie.

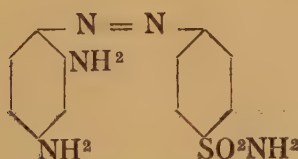
Or, la découverte de Domagk n'a été qu'un point de départ. Le *prontosil*, fabriqué en France sous le nom de *Rubiazol*, est un colorant azoïque, rouge. Lors

de son absorption il colore les urines et parfois les téguments pendant une période relativement longue. Il était donc naturel que l'on cherchât à remplacer l'azoïque par un produit ne présentant pas cet inconvénient.

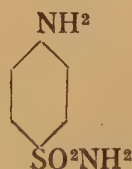
On recourut ainsi, en France, à l'azoïque IV de Girard, et qui n'est autre que la carboxy-sulfamido-chrysoïdine.

Ce corps, toujours coloré, non plus en rouge mais en jaune ocre, ne colore plus qu'à peine les urines, ce qui, au début, inquiétait les médecins qui craignaient une non-absorption ou une rétention du produit.

En 1935, M. et M^{me} Tréfouel, Nitti et Bovet [3] pensèrent que dans le prontosil la fonction azoïque, support des propriétés colorantes, n'était pas indispensable, et que l'activité du produit était simplement due à la *para-amino-phényl-sulfamide*, produit incolore, qui entre dans sa formule. Les résultats expérimentaux semblèrent confirmer cette hypothèse et la sulfamide en question jouit depuis d'une grande vogue en thérapeutique. C'est un des produits des mieux étudiés et des plus actifs de la série des composés benzéniques sulfurés utilisés.



sulfamido-chrysoïdine



para-amino-phényl-sulfamide
ou 1162 F

En France, la para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 F est fabriquée sous les noms de Septoplix, de Lysococcine, etc., suivant les fabricants.

Le 1162 F ou para-amino-phényl-sulfamide a reçu, dans les pays de langue anglaise, le nom de *sulfanilamide*, qui résume ses caractéristiques principales en soulignant la fonction sulfamide et la proche parenté avec l'aniline ou amino-benzène.

Poursuivant un but analogue, Goissedet, Despois, Gailliot et Mayer [4] ont préparé d'autres composés sulfamidés dont l'activité antistreptococcique égale celle de l'azoïque. Parmi leurs produits, ils ont retenu en particulier la *benzyl-amino-phényl-sulfamide*, appelée aussi 46 R. P. ou Septazine. Ce dérivé benzylé du 1162 F s'en différencie par son absence complète de saveur et par sa moindre toxicité.

Le 1162 F a été, au début, assez peu utilisé en France, où la firme commerciale, dans les laboratoires de laquelle ont été créés et expérimentés les dérivés incolores, avait d'abord préféré sortir le 46 R. P. A l'étranger, par contre, on a largement employé le 1162 de Fourneau. Ce n'est que depuis peu que l'usage de ce dernier corps commence à se généraliser en France.

Travaillant toujours dans la même voie, Fourneau, M. et M^{me} Tréfouel, Nitti et Bovet [5, 6, 7] firent connaître, dans trois communications successives, un composé nouveau. Il s'agit d'une sulfone qui représente, de la longue série des dérivés soufrés, sulfones et sulfoxydes essayés par eux, le terme à la fois le

plus actif sur les streptocoques et les pneumocoques, et le moins toxique, puisqu'il ne leur a pas été matériellement possible d'en déterminer la dose maxima tolérée, *per os*, par la souris.

Ce dernier corps est la *di (p-acétyl-amino-phényl)-sulfone*, appelée aussi 1399 F et fabriquée sous le nom de *Rodilone*.

L'action de toutes ces substances a d'abord été expérimentée contre les infections streptococciques ; bientôt on s'est aperçu de leur activité expérimentale et clinique dans les infections à germe pathogène autre que le streptocoque.

Ces différents corps, rubiazol, 1162 F, 1399 F, sont les corps les mieux étudiés jusqu'ici, tant au point de vue expérimental que clinique.

D'autres corps de la même série ont été préparés et essayés. *On peut considérer comme un fait démontré, à l'heure actuelle, que des dérivés benzéniques pourvus de groupements sulfurés, sulfamidés ou non, offrent une activité thérapeutique remarquable dans la streptococcie, la pneumococcie, la méningococcie, la gonococcie expérimentales* [8, 9, 10]. Telles sont les fonctions : *sulfamide* [3], *sulfure et disulfure* [5], *sulfone* [5, 11], *thiophénol* [12, 13], *sulfoxyde* [14].

2. Résultats expérimentaux dans les infections streptococciques.

Résumons, d'abord, le travail fondamental de G. Domagk [1]. Cet auteur s'adresse à des cultures de

streptocoques hémolytiques d'origine humaine (septicémie ou érysipèle), qu'il administre à des souris blanches, par voie intra-péritonéale. Les animaux succombent en vingt-quatre à quarante-huit heures, par suite d'une péritonite ou d'une septicémie streptococcique.

Or, si à de telles souris, on administre des doses parfaitement tolérées du composé azoïque (Domagk se sert dans ses expériences du prontosil), on constate, soit une survie prolongée des sujets traités, soit leur guérison définitive. L'action thérapeutique se manifeste encore, si la dose de médicament n'est que la centième partie de la quantité parfaitement supportée.

Quant au *mécanisme de l'activité thérapeutique*, Domagk affirme que le prontosil n'exerce aucune action bactéricide *in vitro*. Il n'agit, en tant qu'agent thérapeutique parfait, que dans l'organisme vivant.

Ces expériences ont été reprises et complétées par Levaditi et Vaisman [15]. Ces auteurs arrivent aux conclusions suivantes :

1° Le rubiazol, comme d'ailleurs tous ses succédanés, paraît dépourvu de toxicité pour la souris, le lapin, le singe.

2° Pour une même dose de culture microbienne injectée, la sensibilité des souris peut varier, d'où il ressort que dans les essais thérapeutiques par le rubiazol, il faut tenir compte, au premier chef, de la résistance naturelle de l'organisme, ce qui est de la

plus haute importance pour ce qui concerne l'étude du mécanisme d'action du médicament.

3° L'effet thérapeutique du rubiazol (infection et traitement simultanés) se traduit soit par une survie, d'une durée éminemment variable, des animaux, lesquels succombent de septicémie streptococcique quelques jours après les témoins, soit par leur guérison définitive. Quelles que soient les conditions où l'on se place, et toutes choses égales d'ailleurs, il est inévitable que sur un même lot d'animaux, certains, parmi eux, succombent.

4° L'activité préventive est, d'après les mêmes auteurs, aussi évidente que les effets curatifs, avec la même inégalité d'action, suivant les individus traités.

Cette inconstance dans les effets curatifs ou préventifs du médicament est un fait digne d'attirer l'attention. Dans la chimiothérapie classique (arsenic, antimoine, bismuth) appliquée à d'autres processus infectieux, la grande majorité des animaux de la même espèce, infectés avec le même germe, réagissent de la même façon.

Cette anomalie, si fréquemment observée dans le domaine des azoïques, fait penser que le mécanisme d'action des azoïques est différent de celui des médicaments chimiothérapiques usuels. Levaditi et Vaisman [15] expliquent cette inconstance d'effet, si impressionnante, par le rôle prépondérant de l'organisme dans la lutte chimiothérapique contre le streptocoque. Cette remarque est à la base de leur théorie concer-

nant le mécanisme d'action du médicament. (Nous exposerons, dans le paragraphe 6 consacré à ce sujet, les différentes hypothèses relatives à ce mécanisme d'action.)

Des expériences analogues ont été effectuées par Nitti et Simon [16], dans lesquelles les auteurs se sont servis de la para-amino-phényl-sulfamide. Ces expériences montrent, de leur côté, le remarquable pouvoir protecteur du 1162 F dans les infections aiguës expérimentalement provoquées.

L'action protectrice de la sulfamide est de courte durée, ce corps s'éliminant rapidement. Marshall, Emerson et Cutting [17] ont montré que la sulfamide administrée par voie buccale passe rapidement dans le sang et que sa concentration maxima est atteinte trois ou quatre heures après l'ingestion ; vingt-quatre heures après, la presque totalité du produit est éliminée par les urines.

On peut retarder l'élimination du 1162 F en l'injectant en émulsion huileuse (Montestruc) [18].

3. Résultats expérimentaux dans les infections gonococciques.

Les essais de laboratoire ont été effectués surtout par Levaditi et Vaisman [19]. Les auteurs, par adjonction d'une mucine à une culture de gonocoques, ont rendu ces gonocoques manifestement pathogènes pour la souris, en suivant par là la voie indiquée. pour le méningocoque, par Buttle, Gray et Stephenson [20] d'une part, par Nungester, Wolf et Jourdonais [21],

par Miller et Castles [22] d'autre part. L'infection se fait par injection du mélange mucine-gonocoque dans le péritoine de la souris blanche ; on provoque la mort de l'animal en dix-huit à quarante-huit heures, avec des symptômes de paresse et de parésie progressives.

La mort est due soit à une péritonite gonococcique (culture du péritoine et du sang positive), soit à une lyse du gonocoque et à une intoxication par ses endotoxines, constituant une autostérilisation mortelle.

Les auteurs constatent que cette toxi-infection gonococcique expérimentale de la souris peut être guérie ou améliorée, grâce au traitement par certains composés benzéniques soufrés.

Voici leurs conclusions :

« L'action thérapeutique de certains dérivés benzéniques soufrés dans la gonococcie expérimentale de la souris apparaît incontestable. Certaines particularités de l'action curative des azoïques sulfamidés dans la streptococcie (1), mettant en lumière le rôle du potentiel défensif de l'organisme, se reproduisent également avec le gonocoque. Il est vraisemblable qu'ici, le médicament, s'opposant à la pullulation du germe à l'intérieur comme à l'extérieur des phagocytes, empêche l'infection et évite ainsi la lyse massive des gonocoques, cause de la mort de l'animal par toxi-infection. Il paraît également exercer une action neutralisante à l'égard des endotoxines. »

1. Nous avons décrit ces particularités au paragraphe précédent.

4. Résultats expérimentaux dans les infections méningococciques.

Les premiers travaux relatifs à l'efficacité de la para-amino-phényl-sulfamide dans l'infection méningococcique de la souris sont dus à Buttle, Gray et Stephenson [20].

Ces travaux ont été repris et complétés par Proom [23] qui a constaté, en particulier, que la sulfamide, injectée en même temps que l'injection infectante, protégeait la souris contre un million de doses mortelles. Il a observé, de plus, que ce pouvoir protecteur, si élevé, diminue vite si le traitement est mis en œuvre avec un certain retard. Aucune survie des animaux n'est plus possible si le traitement est commencé dix-huit heures après l'injection de culture microbienne, donc après l'apparition de la septicémie.

Le même auteur a reconnu, de plus, l'efficacité de la sulfamide aussi bien sur le méningocoque du type A que sur celui du type B. Ce dernier fait laissait entrevoir la possibilité d'un traitement, en clinique humaine, des affections à méningocoque, très souhaitable surtout pour le type B souvent réfractaire à la sérothérapie, par la sulfamide ou mieux encore par l'association sulfamide-sérum.

C'est dans cette voie que se sont lancés Branham et Rosenthal [24]. Ils se sont proposé d'abord de comparer l'action préventive de la sulfamide et du sérum dans l'infection méningococcique de la souris. Les deux traitements, effectués dans les mêmes condi-

tions (lignée de souris, virulence du germe, etc.), ont donné des résultats à peu près identiques.

Ce premier fait important une fois acquis, les auteurs ont étudié les effets de l'association sulfamide-sérum. Les résultats furent particulièrement favorables. Dans certains cas, le nombre de survies observées après le traitement associé est supérieur à la somme des survies observées isolément, avec la sulfamide seule et avec le sérum seul. Il s'agit là, d'après les auteurs, d'une action synergique, due à des mécanismes d'action différents par lesquels agissent la sulfamide et le sérum. Aussi conseillent-ils le traitement associé, en clinique humaine, dans les cas de méningite à méningocoque.

Une question importante se pose. La sulfamide, administrée par voie buccale ou sous-cutanée, pénètre-t-elle dans le liquide céphalo-rachidien et, le cas échéant, y atteint-elle une concentration suffisante pour agir efficacement ? Ou faut-il la porter *in situ* ?

L'étude purement qualitative de cette question a été faite par Colebrook, Buttle et O'Meara [25]. Ces auteurs constatent que le liquide céphalo-rachidien d'un lapin, après administration de fortes doses de sulfamide, acquiert des propriétés antistreptococciques *in vitro*.

C'est à Fuller [26] que l'on doit une méthode de dosage de la sulfamide permettant de doser cette substance dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les urines.

Proom et Buttle [27] ont constaté, par des expé-

riences sur le lapin, que la sulfamide apparaît à des concentrations élevées dans le liquide céphalo-rachidien, dans un traitement par voie buccale. Ces concentrations sont suffisantes pour conférer, au liquide céphalo-rachidien, une forte action bactéricide *in vitro* sur les cultures de méningocoques.

L'étude complète de cette question de la voie d'administration, si importante en clinique, a été faite par Marshall, Emerson et Cutting [17], dans un travail déjà cité au paragraphe 2. Nous exposerons les résultats, obtenus par ces auteurs, au paragraphe 8 consacré à l'étude des infections à méningocoque en clinique humaine.

La comparaison entre la voie sous-cutanée et la voie buccale, dans l'infection méningococcique expérimentale de la souris, a été faite par Branham et Rosenthal [24]. Ces auteurs obtiennent des résultats voisins, en administrant par voie buccale des doses deux fois et demi plus élevées que par voie sous-cutanée.

5. Etude expérimentale de la toxicité.

Parmi les nombreux dérivés benzéniques sulfurés préparés récemment et dont l'action antimicrobienne est manifeste, trois seulement ont fait jusqu'ici l'objet d'études expérimentales approfondies ayant pour but la recherche de leur toxicité. Ce sont :

la *sulfamido-chrysoïdine*, dont le travail fondamental de Domagk [1] a fait connaître seules les propriétés antistreptococciques ;

la *para-amino-phényl-sulfamide* ou 1162 F, introduite en thérapeutique surtout grâce au travail de M. et M^{me} Tréfouel, Nitti et Bovet [3]; son dérivé benzylé ou 46 R. P., c'est-à-dire la *benzyl-amino-phényl-sulfamide*.

La toxicité expérimentale de ces trois anti-microbiens a fait l'objet d'un travail de Halpern et Mayer [28] dont nous allons donner un aperçu dans ce paragraphe.

A. CHEZ LA SOURIS. — La sulfamido-chrysoïdine à la dose de 1 mgr. par gramme entraîne une mortalité de 70 %, la *para-amino-phényl-sulfamide* à la dose de 7 mgr. par gramme tue 75 % des animaux, alors que son dérivé benzylé ne détermine aucune mort, même à la dose de 10 mgr. par gramme.

Il ressort des observations des auteurs que cet écart de toxicité augmente encore si l'on ne tient compte, pour comparer la toxicité, que des premiers accidents toxiques observés, n'entraînant pas fatalement la mort.

B. CHEZ LE RAT. — La dose mortelle de la sulfamido-chrysoïdine est de 3 à 4 mgr. par gramme, la *para-amino-phényl-sulfamide* entraîne une mortalité de 90 % des animaux en expérience à la dose de 4 mgr. par gramme ; pour le rat, le 1162 F est donc deux fois plus toxique que pour la souris.

Par contre, la dose de 10 mgr. par gramme de 46 R. P. est tolérée sans trouble.

C. CHEZ LE COBAYE. — Voici les doses mortelles :

Sulfamido-chrysoïdine : 1 gr. par kilogramme ;

Para-amino-phényl-sulfamide : 2 gr. par kilogramme.

Par contre, le 46 R. P. est supporté jusqu'au moins 10 gr. par kilogramme sans causer d'accident.

D. CHEZ LE LAPIN. — Doses mortelles :

Sulfamido-chrysoïdine : entre 2 et 3 gr. par kilogramme.

Para-amino-phényl-sulfamide : 2 gr. par kilogramme.

Le dérivé benzylé est encore supporté sans aucun trouble à la dose de 3 gr. par kilogramme.

E. CHEZ LE CHIEN. — On tue un animal de 10 kgr. avec une seule dose de sulfamido-chrysoïdine de 2 gr. et demi. La para-amino-phényl-sulfamide produit des troubles nerveux très graves avec 1 gr. par kilogramme.

Son dérivé benzylé a été d'une innocuité complète, même à la dose de 26 gr. pour un chien de 13 kgr.

Dans toutes ces expériences il s'agit d'une dose unique, administrée par voie buccale.

Le syndrome d'intoxication par le 1162F est identique chez tous les animaux, et se présente entre un quart d'heure et deux heures après l'ingestion (suivant l'animal) : il s'agit de troubles nerveux qui débutent par une ataxie locomotrice, des mouvements athétosiques que suit un état de raideur ; l'animal est figé dans une position rappelant l'opisthotonos per-

manent, entrecoupé par des convulsions toni-cloniques. Puis, petit à petit, l'animal est plongé dans un état de torpeur aboutissant à un coma qui précède la mort.

CONCLUSIONS : La sensibilité des animaux s'accroît au fur et à mesure que l'on monte dans l'échelle animale, la dose mortelle de sulfamido-chrysoïdine chez le chien étant le quart de la dose mortelle chez la souris. La dose produisant les troubles nerveux graves chez le chien est le tiers de la dose qui provoque des troubles analogues chez la souris.

Pour un même animal, c'est la sulfamido-chrysoïdine qui présente une toxicité maxima, puis vient le 1162 F, puis, mais beaucoup plus loin, le 46 R. P.

En comparant la toxicité du 1162 F et celle de son dérivé benzylé, le 46 R. P., on retrouve ce qui se passe pour l'aniline, où la substitution dans le groupe aminé aboutit à des corps bien moins toxiques, tels l'acétanilide, la diphenylamine, etc.

D'ailleurs, cette différence de toxicité entre le 1162 F et le 46 R. P. pourrait s'expliquer également par la solubilité plus faible de ce dernier corps, entraînant une toxicité plus faible.

Ajoutons encore que dans un travail antérieur à celui de Halpern et Mayer [28] qui vient d'être exposé, travail dû à Buttle, Gray et Stephenson [20], les auteurs comparent la toxicité de la sulfamido-chrysoïdine et celle de la para-amino-phényl-sulfamide et arrivent au même résultat que Halpern et

Mayer [28], résultat que voici : La toxicité de la sulfamido-chrysoïdine est presque double de celle du 1162 F.

Disons encore, dans le même ordre d'idées, que l'injection par voie intra-dermique de sulfamido-chrysoïdine provoque, chez le cobaye, constamment une sensibilisation d'ordre allergique (Nitti et Bovet [29]). Le 1162 F s'est montré, dans les mêmes conditions expérimentales, dénué de ce pouvoir sensibilisant.

En étendant à l'homme ces résultats, obtenus dans l'expérimentation sur l'animal, on peut conclure que, quant à la toxicité, c'est à la para-amino-phényl-sulfamide ou à son dérivé benzylé qu'il faut donner la préférence en clinique, ceci d'autant plus que d'après Gley et Girard [30] l'activité du 1162 F est sensiblement égale à celle de la chrysoïdine sulfamidée.

6. Mécanisme d'action.

Une question présentant un intérêt théorique considérable est celle du mécanisme par lequel s'exerce l'action des médicaments appartenant à la série considérée. Aujourd'hui encore, cette question est parmi les plus discutées et il existe à ce sujet deux théories principales que nous allons exposer.

Une première hypothèse, d'ordre avant tout *chimique*, est due à M. et M^{me} Tréfouel, Nitti et Bovet [3, 31].

Pour ces auteurs, les azoïques sulfamidés, quels

qu'ils soient, se scindent dans l'organisme pour libérer la para-amino-phényl-sulfamide qui est, pour eux, la partie active de ces médicaments. La sulfamido-chrysoïdine, par exemple, donnerait naissance, dans l'organisme, par ce phénomène de scission, à la para-amino-phényl-sulfamide d'une part et au triamino-benzène d'autre part.

Les constatations expérimentales qui militent en faveur de la coupure des azoïques dans l'organisme sont de plusieurs ordres. Colebrook, Buttle et O'Meara [25] ont pu vérifier que :

1° Dans certaines conditions, notamment en présence d'un petit nombre de streptocoques, la para-amino-phényl-sulfamide se montre bactéricide *in vitro*. Par contre, le prontosil (prontosil soluble) est inactif dans les mêmes conditions.

Or, si l'on réduit *in vitro* le prontosil, c'est-à-dire si on libère sa para-amino-phényl-sulfamide, ce corps devient empêchant et bactéricide *in vitro*.

2° Le sang de malades et d'animaux, traités indifféremment par du prontosil ou du 1162 F, acquiert rapidement un pouvoir bactéricide très marqué *in vitro*.

A ces constatations, Tréfouel et ses collaborateurs ajoutent les suivantes :

3° La para-amino-phényl-sulfamide a pu être dosée dans l'urine et le sang de malades traités par de la para-amino-phényl-sulfamide [17] et par du prontosil [26].

4^e Argument d'ordre biologique : injectée par voie intradermique, la sulfamido-chrysoïdine sensibilise le cobaye, sans que ce phénomène ait lieu pour le 1162 F, dans les mêmes conditions expérimentales [29].

En admettant l'hypothèse de la coupure de la sulfamido-chrysoïdine dans l'organisme, elle doit libérer, à côté de la sulfamide, un benzène triaminé.

Or, les animaux sensibilisés à la sulfamido-chrysoïdine le sont non seulement à ce corps, mais encore à cette triamine, tandis qu'ils ne le sont pas au 1162 F.

Il y a plus.

Les cobayes sensibilisés à la triamine réagiront non seulement à ce corps, mais encore au prontosil.

De l'ensemble de ces constatations, les auteurs concluent [3, 31] que les différents corps sulfamidés employés, azoïques ou incolores, agissent en libérant dans l'organisme de la para-amino-phényl-sulfamide, qui en constitue le noyau actif.

*
* *

A cette conception chimique du mécanisme d'action des dérivés benzéniques sulfamidés, Levaditi et ses collaborateurs, dans une série de travaux [15, 32-36], en opposent une autre, avant tout d'ordre *biologique*, et qui a l'avantage d'être applicable non seulement aux sulfamidés, mais encore aux substances présentant d'autres fonctions chimiques.

Leurs expériences portent d'abord sur les infections

expérimentales produites par les streptocoques et les pneumocoques. A ce sujet ils s'inspirent des recherches déjà lointaines de Bordet [37] qui ont démontré que les germes appartenant à l'un de ces deux groupes microbiens ne réussissent à se développer dans l'organisme et à se défendre contre les phagocytes qu'en s'entourant d'une capsule protectrice. C'est cette encapsulation défensive qui se trouve, d'après Levaditi, à la base du mécanisme d'action des composés benzéniques sulfurés.

C'est en s'opposant à l'encapsulation du germe et en le rendant par là vulnérable et susceptible d'être phagocyté qu'agit, d'après cet auteur, le médicament. La preuve de cette assertion réside dans le fait [34], que l'activité thérapeutique du médicament est très diminuée, si les animaux sont infectés non pas avec des streptocoques de culture (non encapsulés), mais avec des cocci en chaînettes déjà entourés de capsule. Ces derniers germes « vitalisés » provenaient, dans l'expérience considérée, de la cavité péritonéale d'une souris ayant succombé à une péritonite streptococcique expérimentale.

De plus, le médicament neutralise les toxines, l'hémolysine et la leucocidine, élaborées par le germe.

Ce n'est donc nullement à la manière directe d'un antiseptique qu'agit, dans le cas considéré, le médicament. *Le rôle fondamental de l'organisme, par sa phagocytose, dans la lutte chimiothérapique (par les dérivés benzéniques sulfurés) contre le germe pathogène devient évident.* Si la puissance défensive de

l'organisme est déficiente, l'action curative du médicament sera déficiente. Au lieu de présenter une infection aiguë mortelle, l'organisme présentera une infection latente, jusqu'au jour où le germe aura réussi à s'encapsuler de nouveau et à se multiplier librement.

L'importance prépondérante qu'attribue à l'organisme, dans la lutte chimiothérapique par les composés benzéniques, cette conception de Levaditi, rend compte de l'inconstance des effets curatifs ou préventifs, que nous avons mentionnée au paragraphe 2.

Quelle est donc, d'après Levaditi, la façon dont agissent, dans l'infection streptococcique au moins, les médicaments considérés ? Leur action dans l'organisme étant, d'après lui, indirecte et la même pour tous, cet auteur n'attribue aucune importance, quant au mode d'action, à leurs modalités d'action microbicide *in vitro*. (Nous avons vu que le prontosil ne possède *in vitro* aucune action microbicide, contrairement à la para-amino-phényl-sulfamide.) Levaditi pense, que pour devenir actifs, ces médicaments ont besoin de subir des transformations, vraisemblablement dans des tissus appartenant au système réticulo-endothélial et dans la muqueuse intestinale. C'est dans le complexe nucléo-cytoplasmique de la cellule même que s'effectue le travail, aboutissant à la synthèse du principe véritablement actif, qui est un complexe protéo-sulfuré peut-être.

Quel est le mode d'action de ce principe ? Ce dérivé que l'organisme élabore aux dépens des

médicaments sulfurés empêche la multiplication et l'encapsulation des germes *in vivo*, en rendant *inassimilables les matériaux nécessaires à l'encapsulation*, matériaux que ces germes pathogènes trouvent dans l'organisme. Il en résulte un arrêt dans la pullulation du germe, un blocage de son potentiel capsulogène et, par conséquent, une augmentation de l'efficacité de la phagocytose. Cette activité phagocytaire devient d'autant plus efficace qu'elle n'est plus entravée par les leucocidines, dont le médicament neutralise la sécrétion.

Si, par contre, quelques germes, plus résistants dès l'origine, réussissent à se vacciner à leur tour et à échapper à la phagocytose, nous assisterons, dans ce cas, à des récurrences.

Les dérivés benzéniques sulfurés, quelle que soit leur fonction chimique, agissent (d'après Levaditi) sur le germe pathogène par l'intermédiaire de l'organisme, le rôle de ce dernier se limitant à l'élaboration des principes réellement actifs et à la mise en jeu de la défense phagocytaire. Aucune différence radicale, du point de vue du mécanisme de la guérison, n'apparaît entre la thérapeutique chimique et l'immunité naturelle contre les germes pathogènes.

Telle est la conception, éminemment biologique, que Levaditi et ses collaborateurs opposent à celle, d'ordre plutôt chimique, de Tréfouel, Nitti et Bovet.

*
* *

A quelles conclusions, relatives aux azoïques sulfamidés, ne serait-ce que d'ordre théorique, conduisent ces deux théories si opposées ?

En adoptant le point de vue de Tréfouel, Nitti et Bovet, d'après lequel la seule partie active des composés benzéniques sulfamidés utilisés est constituée par le 1162 F, il ne devient que logique de n'utiliser, en thérapeutique, que la para-amino-phényl-sulfamide. C'est en effet la conclusion à laquelle se sont arrêtés les auteurs cités. Pour eux, la fonction azoïque et le noyau inactif que renferme le médicament peuvent être soit inutiles, soit même nuisibles. Pour illustrer cette seconde éventualité, les auteurs invoquent la sensibilisation du cobaye par le prontosil (voir l'argument 4, dans l'exposé de la conception de Tréfouel, dans ce paragraphe).

Tel n'est pas l'avis de Levaditi [36]. D'après cet auteur, ce second noyau, support des propriétés colorantes, intervient dans la répartition du composé dans l'ensemble de l'organisme, en vertu d'un phénomène de coloration vitale élective. Cette répartition étant spécifique, le second noyau représente un des facteurs qui assurent les conditions optima de la synthèse du principe actif. Il dirige la fonction sulfurée là où les facteurs biochimiques sont les plus favorables à l'élaboration de ce principe, d'où avantage incontestable du point de vue de l'efficacité curative.

*
* *

Ajoutons que, pour Levaditi et Vaismann, la théorie exposée ci-dessus, relative au mode d'action des médicaments sulfurés, ne s'applique nullement, sous cette forme simple, quel que soit le germe pathogène. Leurs expériences plus récentes [38, 39] tendent à prouver que le processus du mécanisme de la guérison chimiothérapique des infections expérimentales à gonocoque, à méningocoque, à bacille d'Aertrycke se complique du fait de l'intervention des endotoxines que ces germes élaborent. Ces auteurs démontrent, à ce sujet, que certains des dérivés benzéniques sulfurés doués de propriétés curatives dans ces infections agissent non seulement sur les microbes, mais aussi sur leurs endotoxines, par un mécanisme encore inconnu.

*
* *

L'hypothèse de Tréfouel, Nitti et Bovet a joui et jouit encore d'une grande faveur. L'innocuité relative et surtout l'efficacité, thérapeutique et expérimentale, de la para-amino-phényl-sulfamide sont la raison de cette faveur. Mais à mesure que nos connaissances sur les composés benzéniques sulfurés s'étendent, certaines objections peuvent être adressées à une théorie qui fait une place exceptionnelle au 1162 F.

Nous ne citerons que deux arguments parmi tous ceux qui ont été invoqués contre la théorie des auteurs cités.

Le premier argument n'a qu'une valeur de probabilité. Il s'appuie sur la pluralité et la diversité des composés benzéniques sulfurés, préparés récemment et présentant expérimentalement une activité remarquable dans la streptococcie, la pneumococcie, la méningococcie, la gonococcie expérimentales. Avec Levaditi [36], il est impossible d'admettre que ces composés, qui présentent des fonctions chimiques si variées (voir le paragraphe 1 à ce sujet), n'agissent qu'après avoir libéré dans l'organisme la para-amino-phényl-sulfamide. Bien au contraire, la seule conclusion qui puisse être déduite de l'ensemble de ces nouvelles recherches, c'est que l'influence curative de cette série de principes chimiques est liée au soufre faisant partie intégrante des fonctions sulfamide, disulfure, sulfone, thiophénol, sulfoxyde et autres, que présentent ces composés.

En sorte que, ou bien l'hypothèse de Tréfouel et ses collaborateurs n'est pas conforme aux données de l'expérience, ou, si elle est conforme, elle n'apparaît qu'ayant une valeur restreinte, étant limitée aux seuls dérivés sulfamidés, azoïques ou non, ce qui ne représente qu'une parcelle de ce bel ensemble que la chimiothérapie vient de nous révéler récemment (Levaditi) (*loc. cit.*). Or *a priori* il semble peu probable de voir la fonction sulfamidée jouer un rôle exceptionnel.

Un autre argument, de plus de poids, a été invoqué contre la théorie de Tréfouel et ses collaborateurs, argument dû à Gley et Girard [30, 42]. Ces auteurs rappellent d'abord qu'une décomposition du

rubiazol, donnant naissance au 1162 F, ne peut se faire que dans l'intestin, sous l'influence de fermentations bactériennes, ainsi que Sisley et Porcher l'ont montré autrefois pour la chrysoïdine [40], mais pas dans le milieu intérieur. On a constaté en effet que les urines d'animaux ayant reçu de la sulfamido-chrysoïdine par voie parentérale ne contiennent pas de corps diazotable, donc pas de para-amino-phényl-sulfamide ni de triamino-benzène (Kellner [41]). Le mode d'action du prontosil administré en injection ne semble donc pas appuyer la thèse de Tréfouel, Nitti et Bovet.

Mais l'objection principale de Gley et Girard réside ailleurs. Ces auteurs ont fait connaître un dérivé carboxylé de la sulfamido-chrysoïdine, dont l'activité est sensiblement deux fois plus forte que celle de la sulfamido-chrysoïdine. L'activité de cette dernière est égale à celle de la para-amino-phényl-sulfamide, à égalité de poids moléculaire, ce qui serait conforme à l'hypothèse de la décomposition de la sulfamido-chrysoïdine par l'organisme, une molécule de celle-ci fournissant une molécule de para-amino-phényl-sulfamide. Mais, si l'on tient compte de l'action du dérivé carboxylé de la sulfamido-chrysoïdine, qui est double de celle de la sulfamido-chrysoïdine et par conséquent double de celle de la para-amino-phényl-sulfamide, l'hypothèse précédente devient inadmissible. Le nouveau dérivé, en se décomposant, ne peut fournir plus de para-amino-phényl-sulfamide que la sulfamido-chrysoïdine, et la supériorité de son action

antistreptococcique expérimentale est inexplicable dans cette hypothèse (Gley et Girard [30]). Les auteurs concluent, eux aussi, que l'action est due, au moins en partie, à des propriétés tinctoriales.

*
* *

L'argument de Gley et Girard part de la constatation que le dérivé carboxylé, tout en ne libérant pas plus de 1162 F que la chrysoïdine sulfamidée, est beaucoup plus actif. Les auteurs cités se basent sur ce fait pour rejeter l'hypothèse de la coupure des azoïques dans l'organisme.

M. et M^{me} Tréfouel, Nitti et Bovet leur répondent [31], en invoquant la vitesse avec laquelle la libération de la sulfamide se produit, et qui peut dépendre de la nature du noyau, auquel, dans le produit coloré, la sulfamide est liée. L'activité de cette dernière dépend, en effet, de sa vitesse de libération, ainsi que le prouvent les expériences de Montestruc [18] qui obtient sur le lapin, à doses égales, des résultats très supérieurs en utilisant des émulsions huileuses de 1162 F.

*
* *

Telles sont les deux théories principales, proposées actuellement pour expliquer l'action anti-microbienne des dérivés benzéniques sulfurés. Les conceptions des divers auteurs qui ont publié leur opinion sur le mécanisme d'action de ces médicaments se rapprochent,

selon le cas, de l'une ou de l'autre théorie. Telle, par exemple, l'opinion de Frankl [43] qui croit que le prontosil agit davantage en stimulant les forces défensives de l'organisme que par une action bactéricide proprement dite ; les streptocoques seraient ainsi transformés en saprophytes, en sorte que l'équilibre serait rétabli entre les germes et l'organisme.

*
* *

Nous avons vu l'efficacité bactéricide de certains dérivés benzéniques sulfurés dans les infections expérimentales à streptocoques, à gonocoques, à méningocoques. Disons encore, pour terminer ce chapitre consacré à l'expérimentation, que la para-amino-phényl-sulfamide exerce une action protectrice bien moins marquée, il est vrai, contre le pneumocoque (Rosenthal [44] ; Levaditi, Vaisman et Krassnoff [35]) et contre certains germes du groupe typho-paratyphique (Buttle, Parish, Mc Leod et Stephenson [45]).

*
* *

Signalons l'action de la para-amino-phényl-sulfamide sur les moisissures qu'ont vues Fourneau et ses collaborateurs [70]. Il ne s'agit pas, d'après eux, d'une action antiseptique à proprement parler, mais d'une action empêchante et retardante sur le développement des moisissures.

*
* *

Tout récemment, la question si intéressante du mécanisme d'action a été reprise aux Etats-Unis par Bliss et Long [94]. Ces auteurs utilisent dans leur expérimentation la para-amino-phényl-sulfamide.

Dans une première série d'expériences, ils constatent que ce corps n'est pas bactéricide, au sens exact du mot, pour le streptocoque, *in vitro*.

Dans une autre série d'expériences, les auteurs font agir le sérum de sujets, traités par le 1162, sur des cultures de streptocoques, en répétant par là l'expérience de Colebrook et Kenny [48] et de Fuller [26]. Ils concluent encore que les sérums en question ne sont que peu ou pas bactéricides *in vitro*.

Quant au pouvoir acapsulogénétique du médicament, pouvoir qui joue un rôle si important dans la théorie de Levaditi relative au mode d'action, les auteurs américains ne paraissent pas d'accord avec Levaditi et Vaisman. Pourtant, comme ces derniers, ils observent une phagocytose beaucoup plus intense et un nombre de streptocoques libres plus petit dans l'exsudat de souris traitées, préalablement infectées par des streptocoques, que dans l'exsudat de souris infectées non traitées.

Quel est le rôle que joue la phagocytose dans la survie des souris, traitées par le 1162 après injection de cultures de streptocoques ? Pour éliminer, dans la mesure du possible, la phagocytose, les auteurs dimi-

nuent artificiellement le nombre de globules blancs des souris, en faisant des injections de benzol, jusqu'aux taux de 500 par millimètre cube. Ils montrent ensuite que la sulfamide ne possède plus aucune action protectrice chez des souris ainsi préparées. Le rôle important de la phagocytose dans l'action du médicament paraît donc se confirmer.

Les auteurs américains pensent que le 1162, sans être vraiment bactéricide, a, toutefois, la propriété de retarder la croissance du streptocoque (bactériostasis). De cette façon, le microbe est empêché de sécréter la leucocidine, en quantité suffisante, pour inhiber la phagocytose.

DEUXIÈME PARTIE

RÉSULTATS CLINIQUES

Actuellement, depuis la découverte de la para-amino-phényl-sulfamide, dérivé incolore, peu toxique et comptant parmi les plus actifs de la série sulfamidée, les produits colorés sont de moins en moins utilisés, surtout à l'étranger, et une longue expérimentation clinique avec le 1162 F et ses dérivés commence à voir le jour.

7. Traitement des affections à streptocoque.

Les premières observations de Schreus [49], Gmëlin [50], Klée et Roemer [51], en Allemagne, avaient montré que l'administration de dérivés colorés (prontosil ou rubiazol) exerçait une action des plus remarquables dans les infections streptococciques humaines.

a) INFECTIONS PUERPÉRALES.

En France, le traitement prophylactique des infections puerpérales a été pratiqué systématiquement par Lacomme [46] à la clinique Baudelocque. Le médi-

cament était d'abord le chlorhydrate, puis le dérivé carboxylé de la sulfamido-chrysoïdine, ce dérivé représentant la forme actuelle du rubiazol (voir au paragraphe 1). Le traitement commençait dès l'entrée des parturientes à la salle de travail. Il consistait, pour le chlorhydrate, en l'absorption, par jour, de 8 comprimés de 25 cgr., pour le dérivé carboxylé de 8 comprimés dosés à 20 cgr. chacun. Donc dose journalière : 2 gr. de chlorhydrate ou 1 gr. 60 de rubiazol.

La durée du traitement préventif était, quelle que soit la forme du médicament, toujours de cinq jours, avec, par conséquent, la dose totale de 10 gr. pour le premier et de 8 gr. pour le second.

Les résultats obtenus sont nettement encourageants :

Le taux des infections bénignes accuse une diminution nette : il passe de 213 (moyenne des neuf dernières années) à 132 pour 1.000.

Les infections graves diminuent dans une proportion plus grande encore : elles se présentent au taux de 2,4 pour 1.000, tandis que la moyenne des neuf dernières années était de 8,9. De plus, dans chaque cas la gravité de l'affection apparaissait atténuée, la température était retombée à la normale à la fin de la première semaine. On ne notait aucune infection à allure véritablement septicémique ou pyoémique. Les sept malades ayant présenté des signes d'infection n'ont d'ailleurs totalisé que soixante-trois jours de fièvre et cent soixante-deux jours d'hospitalisation, tandis que dans l'année 1928 qui avait été la meilleure, c'est-à-dire à une époque où le médicament en

question était encore inconnu, on avait noté 16 infections graves totalisant deux cent cinquante-six jours de fièvre et quatre cent cinq jours d'hospitalisation.

Les résultats favorables, dus sans aucun doute à la médication nouvelle, sont très nets. Cependant, un point obscur demeure :

Le nombre des phlébites a beaucoup augmenté : de 4 pour 1.000 il passe à 7 pour 1.000. Ce fait demeure actuellement inexpliqué.

Dans la discussion qui suivit la communication de Lacomme, Le Lorier déclare, d'après l'étude de 2.000 premiers cas :

1° « La physionomie de mon service d'isolement est totalement modifiée... » ; 2° « les phlébites sont plus nombreuses qu'avant le début de l'expérimentation ; elles sont en général bénignes, certaines très frustes, à peine ébauchées, mais avec une grande fréquence d'*embolies jusqu'ici bénignes* » ; 3° « je n'ai observé aucun incident, même léger, imputable à une action toxique ».

Foulis et Barr [113] traitent 22 cas de fièvre puerpérale par le 1162, à fortes doses : 3 à 14 gr. par jour. Le médicament est bien toléré. Un seul cas de mort et 21 guérisons.

Purdie et Frey [114] publient le cas d'une malade qui avait fait un accouchement suivi d'infection puerpérale. Elle avait été traitée chirurgicalement, et ses cicatrices ne se refermaient pas depuis trois ans. Elle guérit définitivement après l'administration de 56 gr. de 1162 en dix-neuf jours. L'amélioration a débuté le

quatrième jour. Le vingt-troisième jour, les plaies cicatrisées fournissaient des cultures stériles.

Les dérivés colorés ont été utilisés avec succès dans les complications streptococciques post-puerpérales par Lévy-Solal, Grasset et Mativat [47]. En Angleterre, Colebrook et Kenny [48] voient baisser le nombre de décès, chez des femmes ayant présenté des complications streptococciques, de 22 %, dans les trois années précédentes, à 3,5 % après le traitement chimiothérapique.

En présence de ces résultats, quelle est la conduite à adopter, en pratique ?

« Quant au traitement et à la prévention des infections puerpérales, il semble d'après de nombreux travaux, tant étrangers que français, que les produits sulfamidés, azoïques ou non azoïques, soient capables de les assurer avec un pourcentage de succès impressionnant. Il faut cependant encore garder quelque réserve, et il est sans doute bon de ne pas prescrire *largam* les produits en question à toute femme sur le point d'accoucher. Un certain effort de discernement est nécessaire. Sans doute, celles pour lesquelles on a de bonnes raisons de redouter l'infection ont-elles plus à gagner qu'à perdre dans l'institution d'une médication préventive. Il n'en est pas de même des autres. Toutes les statistiques étrangères publient des incidents survenus dans ces conditions... Ces incidents, on n'a pas le droit de les risquer inutilement sous le fallacieux prétexte qu'ils comptent peu en pourcentage » (Harvier et Perrault [69]).

b) TRAITEMENT DE L'ÉRYSIPÈLE,
DES PLAIES INFECTÉES, etc.

En France, les dérivés colorés ont été largement utilisés, en particulier dans le traitement de l'érysipèle. Mayer-Heine et Huguenin [52] ont montré que l'érysipèle est très favorablement influencé par les azoïques. La chute de la fièvre est extrêmement rapide, la plaque érysipélateuse s'efface, les signes généraux disparaissent.

Stlatineanu, Balteanu, Franche et Pop [95] ont obtenu de bons résultats avec le prontosil appliqué dans 34 cas d'érysipèle, mais ils constatent que le nouveau mode de traitement ne modifie pas l'évolution des complications suppuratives.

La chimiothérapie est efficace en particulier dans l'érysipèle des nourrissons, dont on connaît la gravité habituelle. Une intéressante observation est présentée à ce sujet par Frenklowa [53] : il s'agit de 14 cas traités par le prontosil et par la para-amino-phénylsulfamide. La mortalité globale pour l'érysipèle de la première année passe de 50 à 90 % (Trousseau) à 16 %.

D'autre part, l'action locale de certains dérivés benzéniques sulfurés n'est pas à négliger, d'après certains auteurs.

Jaeger [54] a préconisé l'emploi du prontosil en solution alcool-acétonique ou en pommade pour le traitement local des blessures, des brûlures, des furoncles et des dermatomycoses. Le prontosil étant

presque inactif *in vitro*, il semblerait préférable d'utiliser, à sa place, la para-amino-phényl-sulfamide. Pourtant, certains succès obtenus par application locale du prontosil font penser que, là aussi, le mécanisme d'action est plus subtil, faisant entrer en jeu des processus biologiques dépendant en grande partie de l'organisme infecté.

Cuilleret [55] a employé une pommade contenant 10 % de 1162 F pour recouvrir les dermites streptococciques simples, l'impétigo, les érysipèles, les plaies infectées, les ulcères de la jambe, les escarres sacrées. Il a employé cette pommade également pour le traitement de dermites mixtes strepto-staphylococciques telles que sycosis, pyodermites variées.

Le traitement, consistant en applications quotidiennes, avait pour résultat une cicatrisation rapide des lésions, sans aucune irritation des téguments voisins.

Quoi qu'il en soit dans les autres affections à streptocoque, *dans l'érysipèle les résultats sont pratiquement constants* (traitement par voie buccale). L'érysipèle est une indication majeure, indiscutable de la chimiothérapie par les sulfamidés, azoïques ou non.

c) TRAITEMENT DES MÉNINGITES PURULENTES A STREPTOCOQUE.

Il existe une intéressante observation de méningite à streptocoque, d'évolution grave, et traitée par le 1162 F (Martin et Delaunay [56]).

Il s'agit d'un enfant de 8 ans 1/2 présentant au début de sa maladie des signes faisant penser à une méningite cérébro-spinale. Le malade est traité immédiatement par le sérum anti-méningococcique polyvalent.

L'examen du liquide céphalo-rachidien montre, au milieu de polynucléaires altérés, de rares cocci Gram positif, disposés en chaînettes. Il y a 83 cgr. de sucre, par conséquent une très nette hyperglycorachie. Or, à l'examen pratiqué à l'entrée à l'hôpital, le syndrome méningé très net joint à l'herpès faisait songer à une méningite cérébro-spinale ; toutefois les troubles de la musculature externe et interne de l'œil et l'hyperglycorachie cadraient mal avec ce diagnostic. L'état du petit malade continuait à s'aggraver et ce n'est que le quatrième jour que le laboratoire parvient à identifier le germe pathogène : il s'agit du streptocoque hémolytique. On cesse alors immédiatement le traitement par le sérum anti-méningococcique et on institue le traitement par la para-amino-phényl-sulfamide, donnée sous la forme de trois comprimés de 50 cgr. par jour. Au moment où ce traitement anti-streptococcique était institué, les contractures étaient extrêmes, l'enfant ne s'alimentait plus, perdait ses urines et l'issue fatale était attendue d'un instant à l'autre.

Au bout de quatre jours, une amélioration très nette se produit ; le malade a reçu pendant ces quatre jours, comme seule thérapeutique quotidienne, 2 gr. de sulfamide par voie buccale. On ne trouve plus de

microbe à l'examen direct ; le liquide est ensemencé sur gélose-ascite : aucune colonie microbienne ne poussera.

Deux jours plus tard, la température n'était plus que de 37°4. Le traitement par la sulfamide est continué à la dose de 3 gr. ; une légère éruption morbilliforme généralisée et non prurigineuse apparaît, elle ne dure que quelques heures. L'enfant s'améliore très vite ; dix-sept jours après le début de la maladie on peut supprimer toute thérapeutique.

Le traitement par le 1162 F, pris uniquement par voie buccale, s'avéra donc, dans le cas décrit, d'une remarquable efficacité et, en quelques jours, donna une heureuse terminaison à ce cas clinique apparemment désespéré.

Schwentker, Clason, Morgan, Lindsay et Long [62] signalent qu'ils ont guéri avec le 1162 F ou le pron-tosil soluble trois cas de méningite dus au streptocoque, sur quatre cas traités.

Ils recommandent les voies buccale et intra-rachidienne. Ils donnent *per os* 1 gr. de sulfamide par 9 kgr. de poids corporel pour les malades pesant plus de 45 kgr. Ils considèrent la dose maxima utilisable sans danger comme étant de 5 gr., et ils divisent la dose en 4 prises, données à un intervalle de six heures. Pour les mêmes auteurs, on peut injecter par voie intra-rachidienne de 15 à 20 cm³ d'une solution physiologique saline de sulfamide à 0,8 % préparée extemporanément. On peut injecter également cette solution par voie sous-cutanée, lorsque la voie buc-

cale ne peut être utilisée, si le malade vomit par exemple. Schwentker recommande alors les doses suivantes : poids corporel de 18 kgr. : 100 cm³ par vingt-quatre heures ; 18 à 36 kgr. : 200 cm³ ; 36 à 54 kgr. : 300 cm³ ; et, au-dessus de 54 kgr. : 400 cm³ par vingt-quatre heures.

D'autres observations ont été publiées, avec des résultats rapides et brillants et où le produit employé était soit le rubiazol soit le 1162 F, seul ou associé au sérum de Vincent. Signalons les travaux de Caussé, Loiseau et Gisselbrecht [57], de Rouget et Vaidie [58], de Lallemand et Pollet [59], de Van Nieuwenhuyse [60], de Clayton et Lucas [61]. A côté de ces cas heureux, il en existe de moins favorables, comme celui de Le Mée et Salomon [63], où après une amélioration apparente, l'état du malade s'aggrava et le malade mourut. Vu sur une grande échelle, le succès est loin d'être constant. Il suffit qu'il existe assez souvent dans cette affection gravissime qu'est, en règle, la méningite streptococcique.

D'une façon générale, à l'exception de l'érysipèle et des cas favorables de méningite à streptocoque, les résultats obtenus dans la plupart des autres streptococcies sont beaucoup moins brillants ou beaucoup plus discutables.

« Si l'on envisage les septicémies médicales indiscutables, à l'exclusion des simples bactériémies qui sont tout autre chose, on constate qu'aucun cas de guérison n'a été publié dans les bulletins de la Société

médicale des Hôpitaux de Paris. Et pourtant on peut bien penser que les thérapeutes n'ont eu garde de négliger cette nouvelle arme qu'on leur offrait, parée de toutes les perfections désirables et qui avait fait ses preuves dans les streptococcémies expérimentales. Il y a loin, hélas ! de la souris à l'homme, et ce qui s'était passé pour les sels d'or, anti-streptococciques de valeur expérimentalement, mais sans action perceptible de ce point de vue chez l'homme, se renouvelle pour les sulfamidés. Nous-mêmes avons, dans plusieurs cas de septicémie à streptocoque, prouvées par des hémocultures répétées et des localisations cliniques indiscutables, appliqué cette thérapeutique aussi bien par les corps colorés que par les corps blancs, avec des résultats toujours parfaitement nuls. Et nous parlons, bien entendu, de septicémies à streptocoque hémolytique et non de maladie d'Osler.

Dans les prospectus distribués par les fabricants de l'un ou l'autre produit, on vante beaucoup l'*action préventive*, prouvée elle aussi expérimentalement — mais nous savons ce qu'en vaut l'aune. Ainsi serait-il utile, indispensable, disent les prospectus, de donner la médication à titre préventif dans les coryzas, les angines, la grippe, la scarlatine, le rhumatisme articulaire aigu, etc., toutes affections où le streptocoque peut jouer un rôle, soit comme agent responsable, soit comme germe de sortie, déterminant des complications secondaires.

Il est extrêmement difficile de se faire une opinion précise sur la valeur d'une telle méthode. Dans l'en-

semble, il apparaît que l'ardente conviction des zélateurs se fonde plutôt sur des vues purement commerciales que sur des réalités scientifiquement tangibles.

Des cas de guérison de pleurésies purulentes à streptocoque, d'otites et de mastoïdites, en particulier chez l'enfant (Tixier), ont été rapportés.

Le recul n'est pas suffisant pour apprécier l'action sur les streptococcies chirurgicales » (Harvier et Perrault [69]).

8. — Traitement de la méningite cérébro-spinale et des méningococcies.

Depuis que l'efficacité du 1162 F dans le traitement de l'infection méningococcique expérimentale de la souris a été reconnue (voir au paragraphe 4), la question se posait relative à l'application pratique, en clinique humaine, de cette importante découverte. Le premier travail, consacré à ce sujet, est dû à Schwenker, Gilmon et Long [64]. Ce travail contient l'exposé de 11 cas de méningite cérébro-spinale, de gravité variable, et traités par le 1162 F. Un des malades présentait une septicémie à méningocoque.

Le médicament est employé sous forme d'une solution à 0,8 % dans du sérum physiologique, que l'on injectait par voie intra-rachidienne et sous-cutanée. On injecte par voie intra-rachidienne 10 à 30 cm³ de la solution, soit environ 10 à 25 cgr. de sulfamide. Cette injection est précédée de la soustraction de liquide céphalo-rachidien dépassant de 5 à 10 cm³ le

volume de la solution que l'on doit injecter. En même temps, on injecte environ 2 gr. 1/2 de sulfamide par voie sous-cutanée à un malade de 60 kgr. Le traitement est répété deux fois par jour, pendant les deux premiers jours, puis une seule fois par jour jusqu'à guérison complète.

En faisant des ponctions lombaires successives, les auteurs ont pu suivre l'influence du 1162 sur le liquide céphalo-rachidien. Ils constatent la diminution du nombre des polynucléaires, puis leur disparition complète ; la stérilisation du liquide s'obtient parfois en vingt-quatre heures, dans d'autres cas ce n'est que le troisième ou quatrième jour que l'on ne retrouve plus de germe microbien. Le traitement fut toujours bien supporté, sans réaction locale ni générale. En particulier, pas d'altération sanguine. Les auteurs ont eu 10 guérisons à enregistrer. Le seul malade décédé présentait une forme très sévère de méningite cérébro-spinale avec encéphalite, et sa mort est due d'ailleurs à une pneumonie. Même dans ce cas, le liquide céphalo-rachidien était devenu stérile.

En Allemagne, Pongratz [65] a publié l'observation de 3 cas de méningite cérébro-spinale traités avec succès par l'association prontosil-sérum.

Un cas intéressant de guérison par la sulfamide a été publié en France par Weil-Hallé, Meyer et Tiffeneau [66]. Il s'agit d'un nourrisson de 13 mois atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoque B. Le traitement fut effectué par voie buccale à la dose moyenne de 1 gr. 50 de sulfamide par jour. L'action

thérapeutique fut particulièrement rapide : en moins de vingt-quatre heures la température était tombée à 37°. Deux jours après le début du traitement, le petit malade ayant reçu 3 gr., le liquide céphalo-rachidien qui était primitivement louche et contenait de très nombreux méningocoques, était redevenu clair et stérile.

D'ailleurs, Tiffeneau et Meyer pensent [67] que la prévention de la méningite cérébro-spinale doit pouvoir être réalisée, en milieu épidémique, par la sulfamide, étant donné la facilité de son absorption par voie buccale et son efficacité anti-méningococcique.

Le résultat brillant obtenu dans le cas, rapporté plus haut, du nourrisson de 13 mois, est d'autant plus remarquable que la méningite à méningocoque B, chez un nourrisson, est généralement insensible à la sérothérapie et évolue fatalement vers la mort.

On connaît depuis longtemps la gravité et la séro-résistance de certaines localisations extra-méningées de méningococcies, comme par exemple des endocardites ou des septicémies.

Kucerova, dans un travail paru récemment [68], insiste sur la faible proportion de guérisons dans ces formes particulières (à peine le tiers des cas), malgré l'association à la sérothérapie d'injections intra-rachidiennes d'urotropine et de l'emploi d'auto ou de stock-vaccins. Aussi propose-t-elle de traiter ces cas par le 1162F et publie l'observation suivante : un enfant fut admis à l'hôpital, dans un état grave, à la troisième semaine d'une méningococcémie. Le traite-

ment, consistant en des injections intra-musculaires quotidiennes de sulfamide en solution, fut assez efficace pour amener la guérison.

Dans le même travail, Kucerova relate le cas de trois nourrissons de moins d'un an, qui présentaient des signes de méningite. Le traitement, consistant en l'association sérum-sulfamide, fut appliqué avec succès chez deux des petits malades. A l'autopsie du troisième on constate des lésions très étendues de broncho-pneumonie.

*
* *

Une question importante se pose à propos des méningites. Quelle est la voie par laquelle il est préférable d'administrer le médicament ? La voie intrarachidienne paraît, au premier abord, la plus logique. Elle permet de porter le médicament *in situ* et, de plus, d'associer le drainage à la chimiothérapie. Mais est-elle indispensable ?

Ce sont surtout les travaux de Marshall, Emerson et Cutting [17] qui ont élucidé cette question. D'après eux et d'après les autres auteurs qui se sont occupés de cette étude, on peut considérer comme un fait acquis les constatations suivantes : 1° La résorption de la sulfamide par le tractus gastro-intestinal est généralement complète ou presque au bout de quatre heures ; 2° Le produit passe dans le liquide céphalo-rachidien dans les mêmes délais ; sa concentration y est moindre que celle qu'il atteint dans le sang (moitié

ou deux tiers environ, suivant les différents auteurs), mais de toute façon largement suffisante pour expliquer une action de présence directe; 3° Chez l'homme, après administration quotidienne de sulfamide en plusieurs doses, il s'établit un équilibre entre la consommation et l'excrétion, de sorte qu'environ 100 % du produit peuvent être retrouvés dans les urines. Il faudrait environ deux ou trois jours pour que cet équilibre se produise et le même temps pour débarrasser l'organisme du médicament, après cessation du traitement. Dans les cas d'insuffisance rénale, l'élimination du produit, plus lente, doit inciter à être prudent.

Pour Marshall, la concentration dans le sang peut atteindre de 11 à 16 mgr. pour 100 cm³ de sang. Elle est plus faible dans le liquide céphalo-rachidien : 4 mgr. 6 à 6 mgr. 5 pour 100 cm³. Cet auteur aurait retrouvé enfin la sulfamide dans le liquide pleural.

Signalons encore la coloration rougeâtre que confère souvent le prontosil (colorant rouge) au liquide céphalo-rachidien, après absorption par voie buccale uniquement (Lallemant et Pollet [59]), et qui, à elle seule, est un argument en faveur de la perméabilité des méninges pour le médicament.

Il ressort de l'ensemble des constatations faites, que la sulfamide peut être administrée par voie buccale et que son passage dans le liquide céphalo-rachidien est assez rapide et important pour qu'il soit inutile de recourir à la voie intra-rachidienne. Cette dernière sera peut-être réservée dans l'avenir aux

seules formes très graves où une action immédiate est nécessaire.

Quant à la voie sous-cutanée, elle ne paraît pas présenter d'avantages sur la voie buccale.

*
* *

Quelle doit être la posologie ? Marshall et ses collaborateurs [17] estiment que, pour obtenir rapidement une forte concentration, il faut administrer une première dose importante de 5 cgr. de sulfamide par kilogramme, soit 3 gr. pour un sujet de 60 kgr. Pour maintenir cette concentration, le malade prendra, douze heures plus tard, 1 gr. 50 de sulfamide toutes les six heures. Lorsque l'amélioration sera devenue manifeste (chute de la température, disparition des signes méningés, retour à l'état normal du liquide céphalo-rachidien), on poursuivra le traitement en administrant 3 à 4 gr. fractionnés dans la journée.

Chez le nourrisson, on ne dépassera pas la dose quotidienne de 2 gr.

*
* *

Harvier et Perrault [69] pensent que ces essais encourageants méritent d'être poursuivis et étendus à toutes les méningites suppurées infectieuses. La voie buccale leur semble suffisante. Ils conseillent formellement la mise en œuvre, dès le diagnostic clinique de méningite aiguë posé et en attendant les résultats du laboratoire, des produits sulfamidés.

Rien n'empêche évidemment le praticien d'associer à ce traitement le traitement classique, surtout lorsqu'il est réputé spécifique, comme la sérothérapie anti-méningococcique.

9. Traitement de la blennorragie.

Au fur et à mesure de l'expérimentation clinique, on réussit à traiter avec un succès toujours grandissant l'infection gonococcique. La durée de la maladie allait en diminuant et les rechutes, après un traitement bien conduit, devenaient de plus en plus rares.

On sait qu'au temps de la méthode du laisser-couler, les blennorragies de plus de six mois étaient très fréquentes. Puis est venue la méthode des grands lavages (au permanganate de potasse ou à l'oxycyanure de mercure), due à Janet, qui constituait un progrès très important et qui est employée actuellement comme traitement de base de l'urétrite masculine.

Voici les conclusions de Janet [71] concernant la durée de la maladie, avec ce traitement :

« Du 1^{er} janvier au 1^{er} septembre 1916, j'ai guéri 334 blennorragies avec une durée moyenne de traitement de quarante-deux jours ; 275 de ces malades ont été guéris en moins de deux mois. Quand on a affaire à des blennorragies aiguës, il faut savoir se contenter de cette allure et s'estimer heureux de voir ces 334 malades quitter l'hôpital dans ce laps de temps avec des urines claires et sans filaments après

leur épreuve de la bière. Une autre série me donna une moyenne de quarante-et-un jours sur 568 malades traités ».

Dans les cas difficiles où le gonocoque est profondément enchâssé dans la muqueuse, le traitement doit être prolongé et dure plus de deux mois. Le pourcentage de ces cas difficiles est de 10 à 20 % d'après Janet.

Les premiers essais d'un traitement chimiothérapique de la blennorrhagie sont dus à Duhot. Cet auteur a essayé, en 1912, le 914, sans grand succès. Puis on a essayé la pyridine, la dibromo-mercuro-fluorescéine, pour s'arrêter enfin à l'acridine (Jausion). On obtient parfois la guérison de l'urétrite masculine aiguë après environ 20 injections de gonacrine, sans lavages. Mais ce résultat est inconstant.

Actuellement, certains dérivés benzéniques soufrés sont appliqués avec succès au traitement de la blennorrhagie. Dès 1936, l'action de ces médicaments sur la méningocoécémie expérimentale, compte tenu des rapports qui existent entre le méningocoque et le gonocoque, ont rendu probable l'efficacité de ces médicaments sur le gonocoque. Des travaux expérimentaux, en particulier celui de Levaditi et Vaisman (voir au paragraphe 3), ont bientôt confirmé cette hypothèse. Ces auteurs ont expérimenté avec des azoïques.

Chez l'homme, on a employé surtout le 1162 F. Ce n'est que tout récemment qu'à cause des inconvénients de la sulfamide à grosses doses, les corps sulfonés (1399 F) ont été proposés.

Linser [72], après avoir constaté la bonne action du prontosil sur les cystites à staphylocoques et à colibacilles, a essayé ce médicament, par voie buccale, dans un cas de septicémie gonococcique. Le succès obtenu par lui dans ce cas l'a fait étendre ce traitement à des malades présentant une blennorrhagie postérieure. Dans une statistique portant sur 72 malades, il a pu enregistrer la rétrocession de l'écoulement en quatorze jours, sa disparition en quatre semaines. Les gonocoques disparurent moins rapidement qu'avec le traitement local.

Des travaux récents, assez nombreux, sont venus confirmer et préciser ces résultats.

Girard, Durel et Gallix [73], utilisent le 1162 seul dans 35 cas d'urétrite masculine. Ils enregistrent 3 échecs, 3 résultats médiocres et 29 succès. Dans les urétrites aiguës, le pus a disparu entre deux à cinq jours, le gonocoque entre deux et sept jours, la goutte matinale entre sept et quatorze jours. Les résultats concernent 4 urétrites aiguës antérieures, 13 urétrites aiguës totales, 7 urétrites subaiguës, 4 urétrites chroniques et 1 prostatite.

Les auteurs constatent que le traitement uniquement buccal n'a donné que 10 % d'échecs et n'a duré que deux semaines en moyenne.

Chez la femme, les auteurs appliquent le 1162 dans le cas de grosses métrites cervicales. Ils ont l'impression, malgré le nombre trop restreint d'observations, que le traitement a beaucoup raccourci le temps nécessaire à la guérison de lésions cervicales

importantes. D'ailleurs, le dérivé benzylé du 1162, la septazine, de toxicité plus faible, et mieux supporté parfois, a donné aux auteurs des résultats comparables. Ce dernier produit paraît agir, d'après les auteurs cités, moins nettement sur la blennorragie de l'homme.

Le traitement, par le 1162, des urétrites et des infections cervicales non gonococciques, n'a donné aux auteurs que des résultats inconstants et contradictoires.

Dans les traitements cités les auteurs donnent 4 gr. par jour (en comprimés de 0 gr. 50) pendant la première semaine, 3 gr. par jour pendant la deuxième semaine. Ce traitement de deux semaines est en général suffisant ; si la guérison n'est pas obtenue, on peut, d'après eux, après suspension de quelques jours et sous surveillance, redonner 4 à 6 comprimés par jour pendant dix jours.

Cette posologie est inférieure à celle de certains auteurs américains, tels que Dees et Colston [74], qui préconisent, par séries de trois jours, 4 gr. 80 puis 3 gr. 60 par jour, puis la dose journalière de 2 gr. 40 pendant quatre à huit jours. Dees et Colston (*loc. cit.*) résument leurs impressions dans les termes suivants :

« Actuellement, nous avons traité 47 cas de différentes variétés d'infections gonococciques du tractus génito-urinaire ; dans 36 cas, les gonocoques et le pus urétral disparurent en moins de cinq jours. Dans 5 cas, les symptômes subjectifs cessèrent complètement, les sécrétions urétrales diminuèrent sensible-

ment, mais les gonocoques étaient toujours présents. Dans 3 cas, le médicament ne donna aucun résultat apparent : les symptômes persistèrent, il n'eut pas de diminution des sécrétions et de nombreux gonocoques étaient constatables. Dans 3 cas, le médicament donna une prompte amélioration, mais comme le traitement fut suspendu, l'infection reprit : dans 2 de ces cas, les troubles disparurent au cours du second traitement par le 1162.

Le fait le plus frappant de notre expérience pour ces 47 cas est qu'il n'y eut jamais développement de la maladie même pour des malades qui ne tirèrent pas bénéfice du traitement. Nos malades n'ont pas été suivis pendant une assez longue période et dans quelques cas, certains d'entre eux ne sont pas revenus, si bien qu'on ne peut exclure définitivement la possibilité de rechute tardive chez ces malades. Chez les patients qui sont revenus, nous n'avons cependant vu aucune rechute sauf pour les 3 cas mentionnés. »

Herrold [75] a publié également ses résultats du traitement de la blennorragie par voie buccale seule, avec le 1162. Utilisant des doses inférieures à 3 gr. par jour, il a des résultats sensiblement moins bons.

Tant [76] porte ses recherches sur 14 malades, avec des résultats très satisfaisants. D'ailleurs, chez un certain nombre de ces malades, il a combiné l'administration de la para-amino-phényl-sulfamide avec un lavage quotidien au permanganate suivant la technique classique.

Disons ici que l'association du traitement buccal,

par les composés benzéniques sulfurés, et du traitement local, est préconisé dans les travaux français les plus récents, publiés par Durel [77] et par Palazzoli et Bovet [78, 79]. Il s'agit, en somme, jusqu'à présent, plutôt d'un traitement adjuvant, nécessitant une stricte surveillance, mais dont l'avenir est plein de promesses.

Voici l'opinion de Durel (*loc. cit.*) :

« Lorsque la blennorrhagie est traitée par un traitement mixte, la dose de 3 gr. n'a pas besoin d'être dépassée pour un traitement de dix à quatorze jours. Nous pensons que le 1162 dans la pratique courante ne doit pas être employé à plus de 3 gr. par jour pour les malades non au repos, si bien que c'est cette thérapeutique associée aux soins locaux qu'il faut faire et non le seul traitement par voie buccale. »

« Nous avons noté assez souvent des incidents, surtout lorsque les malades ne sont pas hospitalisés et que l'on dépasse 4 gr. par jour. »

Palazzoli et Bovet (*loc. cit.*) conseillent, eux aussi, un traitement mixte avec, en ingestion, soit le 1162 F, soit le 1399 F, qui est moins toxique.

Ils font les constatations suivantes :

1° Le 1162, employé seul, sans traitement local associé, a une action qui est proportionnelle aux doses administrées. Pour obtenir un effet rapide et durable, il faut dépasser 4 gr. par jour, pendant plusieurs jours, pour ne se permettre 3 et 2 gr. qu'après une semaine environ ;

2° Dans certains cas, des phénomènes toxiques ou

d'intolérance peuvent être observés, qui augmentent d'intensité parallèlement aux doses administrées. Il y a là un obstacle sérieux à une thérapeutique intensive, pourtant indispensable quand on utilise la chimiothérapie seule.

C'est au traitement mixte que vont les préférences des auteurs, pour diverses raisons, que l'on peut résumer ainsi :

1° L'activité du médicament cesse d'être proportionnelle à la dose employée, au-dessus d'un seuil actif qui, pour le 1399, avoisine 1 gr. par vingt-quatre heures. D'où diminution, sinon disparition des phénomènes d'intolérance ;

2° Lorsqu'une dose de 2 gr., puis 1 gr. par jour n'agit pas, une dose supérieure se montre également inopérante, quelle que soit cette dose ;

3° L'action, lorsqu'elle est favorable, se manifeste dans les vingt-quatre ou quarante-huit heures par la disparition de la sécrétion et des gonocoques dans la goutte, par l'éclaircissement immédiat de l'urine, où quelques filaments peuvent persister.

Le mode d'action du traitement demanderait d'être précisé. Le 1162 s'éliminant par l'urine, peut-être est-ce par voie urinaire que la stérilisation se produit, mais ce corps circule aussi dans le sang où, soit directement, soit après transformation, il peut être à même d'atteindre le gonocoque.

*
* *

De l'ensemble des travaux publiés se dégage l'impression que l'on assiste au début d'une thérapeutique, encore hésitante, qui va certainement beaucoup changer nos habitudes dans le traitement de la blennorrhagie.

10. Traitement de la gangrène gazeuse.

Un auteur américain, Harold R. Bohlmann [80], a essayé la para-amino-phényl-sulfamide dans 3 cas de blessure qui s'était compliquée de gangrène gazeuse, avec des résultats excellents.

Dans le premier cas il s'agit d'un malade qui, à la suite d'un grave accident d'automobile, présentait une fracture ouverte de jambe. Malgré l'injection prophylactique de 10.000 unités de sérum anti-gangréneux, des signes de gangrène commencèrent à se manifester le cinquième jour, rendant nécessaire un débridement important. L'état général du malade était grave.

C'est à ce moment que le traitement fut institué : 3 comprimés de 30 cgr. étaient donnés toutes les six heures pendant deux jours, puis 2 comprimés toutes les six heures pendant cinq jours, enfin un seul comprimé toutes les trois heures pendant les deux derniers jours. Dix-huit heures après le début du traitement, la température était tombée à sa valeur normale. Le malade, dont le pronostic avait été des plus sombres, guérit complètement.

Dans le second cas, il s'agit également d'une blessure à la suite d'un accident d'automobile. Malgré le traitement préventif, la gangrène gazeuse commença à se développer. Le malade reçut 1 gr. 60 de sulfamide le troisième jour de l'accident, 5 gr. le quatrième, 2 gr. le cinquième jour et 3 gr. le sixième. On put enregistrer, là aussi, la guérison.

Dans le troisième cas cité, le malade présente à la suite d'un accident d'ascenseur une blessure qui s'était compliquée de gangrène. On donna 4 gr. le premier jour, 5 gr. 50 le second, 4 gr. 30 le troisième, puis 2 gr. 60, 4 gr. et 2 gr. 60 le dernier jour. La dose journalière était répartie en 6 prises égales, administrées toutes les quatre heures. Dans ce cas comme dans les deux premiers, le malade guérit. Le taux de sulfamide dans le sang était le quatrième jour de 8 mgr. par 100 cm³.

L'auteur pense qu'il est indispensable de maintenir, pendant quelques jours, une forte concentration de sulfamide dans le sang ; la voie buccale est suffisante. Pour diminuer les variations de cette concentration, il faut administrer le médicament par prises égales, réparties uniformément dans les vingt-quatre heures. Dans le cas d'un mauvais fonctionnement rénal, une grande prudence s'impose.

L'auteur pense que les cas décrits sont assez démonstratifs pour justifier l'emploi préventif, d'une façon systématique, de la sulfamide dans les grands traumatismes dans lesquels l'apparition de streptocoques et d'agents de la gangrène gazeuse est à craindre.

11. Traitement des colibacilloses et de la fièvre typhoïde.

D'après quelques travaux publiés, les infections urinaires à colibacilles semblent bénéficier du traitement par la sulfamide ou ses dérivés.

Ainsi, un auteur anglais, Kenny [81], signale les bons résultats obtenus par lui dans 46 cas de colibacilluries.

Il constate la régression des symptômes dans 45 cas concernant des femmes, chez lesquelles l'infection était purement colibacillaire. La seule malade rebelle au traitement présentait une infection à colibacille atypique, accompagné de bactérium aérogène et de proteus.

A la suite de cette publication, Barer [82] eut l'idée de traiter une bacillurie à bacille d'Eberth de cette manière.

Il s'agit d'un homme âgé de 65 ans et atteint de fièvre typhoïde. L'évolution de la maladie semblait normale. La défervescence s'était produite et le malade semblait entrer dans la phase de convalescence. Mais subitement la température s'éleva de nouveau, le malade commença à se plaindre d'une douleur à la miction, de pollakiurie, les urines étaient troubles et renfermaient du pus. Un traitement par un antiseptique urinaire (urotropine) en association avec du phosphate acide de sodium fut aussitôt entrepris, mais resta sans effet. La température s'élevait encore et la quantité de pus renfermé dans l'urine allait en aug-

mentant. On donna alors un nouvel antiseptique urinaire, actuellement au stade d'expérimentation clinique, et qui est à base d'acide mandélique. La température tomba quelques jours après, les urines redevenaient claires, mais elles continuaient à présenter un dépôt abondant et à contenir le bacille d'Eberth, malgré le traitement par l'acide mandélique, qui fut continué pendant trois semaines.

Contre cette bacillurie à bacille typhique, l'auteur eut l'idée d'instituer le traitement par la para-amino-phényl-sulfamide. La dose journalière était de 0 gr. 45 par voie buccale. Le traitement fut suivi pendant cinq jours, au bout desquels une culture de l'urine fut négative. On cessa alors le traitement, mais le bacille d'Eberth fut décelé de nouveau dans l'urine une semaine plus tard. On recommença à donner au malade de la sulfamide, aux mêmes doses, pendant quinze jours. A la suite de ce traitement, quatre cultures successives, faites à plusieurs semaines d'intervalle, restèrent négatives.

L'auteur attire l'attention sur la présence de bacilles d'Eberth dans l'urine pendant la période de convalescence de la fièvre typhoïde. C'est un phénomène fréquemment observé, mais en général il s'agit d'une simple bacillurie sans pyurie.

A la suite du bon résultat obtenu dans le cas exposé, l'auteur propose de traiter les bacilluries et les pyélonéphrites post-typhiques par le 1162 F.

12. Autres affections.

On a essayé la para-amino-phényl-sulfamide dans les affections les plus diverses, un peu au hasard.

Il semble qu'elle se soit montrée douée d'une certaine efficacité dans les affections suivantes :

les *brucelloses* : Coronat [83], Thévenet [84], Berger et Schetz [85], Béthoux, Gourdon et Rochedix [86] ;

la *fièvre quarte* : Van der Wielen [87].

Tout récemment, Marcou [88] a proposé contre toutes les *suppurations tuberculeuses mixtes*, provoquées par l'association du bacille de Koch avec des pyogènes strepto-staphylocoque, un traitement par les sulfamidés, par voie buccale et intraveineuse. D'après lui, le produit est bien supporté, même par les cachectiques. Il n'agit pas là où le bacille de Koch est seul en action. Il paraît efficace contre la suppuration bacillaire de la peau, des os, et peut-être même viscérale. En tout cas, il arrête la diarrhée et la surabondance de l'expectoration.

*
* *

On voit la diversité des affections qui, d'après les différents auteurs, sont justiciables d'un traitement par des composés benzéniques soufrés. Mais les cas publiés jusqu'ici, en dehors de l'indication formelle qu'est l'érysipèle et celle, déjà beaucoup moins justifiée, des méningites purulentes, en dehors également

du traitement de la blennorrhagie encore à l'étude, sont trop peu nombreux pour permettre un jugement quelconque.

13. Accidents dus à la nouvelle médication.

Nous venons de passer en revue toute une série d'affections pour lesquelles la médication sulfurée semble avoir donné quelque résultat. Ses indications, en particulier celles de la para-amino-phényl-sulfamide qui représente à l'heure actuelle le corps le mieux étudié du groupe, paraissent donc destinées à s'étendre. Ce dernier produit est actuellement employé de manière courante, surtout en Amérique, et sa production dépasse 20 tonnes par mois pour l'ensemble des usines.

Cette consommation énorme d'un médicament en vogue est sans grand inconvénient, si la toxicité de ce médicament est à peu près nulle. Mais malheureusement le 1162 et les composés voisins sont loin d'être aussi dénués de toxicité que l'ont pensé les premiers auteurs et que le représentent parfois les laboratoires sur les prospectus.

La toxicité de ces divers produits est faible chez l'animal d'expérience et elle présente quelques variations, selon les animaux (voir au paragraphe 5). Mais ici les réactions propres à l'homme, surtout à l'homme malade, entrent en jeu. Des accidents, de gravité variable, sont survenus, dès que l'usage de ces produits commença à se généraliser.

Disons-le ici : les accidents qui ont été observés, particulièrement avec le 1162, sont en grande partie imputables à une posologie trop forte, basée sur un trop petit nombre d'observations, et qui ne tenait aucun compte de facteurs dont l'importance apparaît aujourd'hui capitale (repos au lit, par exemple, qui permet de donner impunément des doses beaucoup plus fortes qu'à un malade ambulant. Ce fait est d'ailleurs le principal obstacle que rencontre la chimiothérapie exclusive de la blennorragie. Un malade, alité, a pu absorber par erreur 15 gr. de 1162 dans la journée, sans accident).

Nous allons passer en revue ces accidents qui sont, en réalité, peu nombreux, par rapport à l'immense usage qu'on a fait des produits.

Faisons encore une remarque intéressante : si expérimentalement les divers produits peuvent déterminer, à doses considérables, au cours de l'intoxication chez l'animal, des phénomènes d'ordre neurologique (voir au paragraphe 5), ce fait n'a pas été observé jusqu'ici chez l'homme.

a) ACCIDENTS DIGESTIFS : Les troubles digestifs, en particulier l'intolérance gastrique, étaient fréquents avec le rubiazol primitif, rouge, constitué chimiquement par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. Ils se produisaient jusqu'à sept à huit fois sur dix et ne disparaissaient pas toujours après adjonction de bicarbonate de soude. Il semble d'ailleurs que ces troubles étaient dus plus à l'acide chlorhydrique qu'au reste de la molécule.

De même, quelques malades de Long et Bliss [89] ont présenté, en plus de la cyanose associée à la méthémoglobinémie, des nausées, des vomissements, de l'anorexie. Ces troubles s'accompagnaient d'une élévation de température. La cessation du traitement a suffi à les faire disparaître en trois jours.

D'une façon générale, des nausées passagères ont été signalées quand le médicament est pris par la bouche ; à ce point de vue, l'administration parentérale des produits solubles paraît préférable. Ces nausées peuvent s'accompagner de lassitude et de vertiges.

Le 1399 provoque beaucoup plus rarement des troubles intestinaux que le 1162.

Palazzoli et Bovet [79] conseillent de supprimer autant que possible, pendant le traitement, les œufs, de se contenter de peu de viande, et de consommer surtout des aliments hydrocarbonés.

b) ACCIDENTS CUTANÉS : Ils sont, semble-t-il, le plus fréquemment observés. Ils vont de l'urticaire généralisée au purpura, en passant par l'épidermo-dermite et les exanthèmes de divers types. La grande érythrodermie n'a pas encore été signalée.

Minville et Archinard [90] ont décrit des accidents cutanés s'accompagnant de prurit intense et suivis de l'apparition de vésicules. Tous les malades en question avaient reçu de très fortes doses de sulfamide et les lésions siégeaient toujours sur les zones découvertes de la peau. Chez un seul de ces malades exis-

taient en même temps des frissons, une prostration, une fièvre élevée et une forte leucocytose.

Trois de ces malades étaient en traitement pour une urétrite chronique gonococcique, le quatrième pour une infection urinaire et intestinale ; la dose totale de sulfamide administrée à chaque malade était considérable et dépassait souvent 50 gr. en onze jours. De plus, ces malades s'étaient exposés, d'une façon prolongée, à un soleil intense. La suspension du traitement amena la disparition en quelques jours des signes cutanés.

Un autre auteur américain, Frank [91], arrive aux mêmes conclusions. L'influence du soleil, dans les cas décrits par lui, est manifeste ; dans deux cas décrits la dermite commença par une région exposée au soleil et la déborda bientôt ; pourtant, son intensité y restait beaucoup plus grande. Les lésions constatées par cet auteur étaient de nature morbilliforme ou urticarienne, et il s'agissait également de lésions cutanées des extrémités.

Des observations analogues sont rapportées par Goodmann et Lévy [92]. Les auteurs attirent l'attention sur la rareté relative des accidents de cette nature et sur le fait que les malades qui les avaient présentés avaient tous été traités par des doses élevées de 1162.

Dans un cas décrit par ces derniers auteurs, un malade avait présenté des lésions hémorragiques, et les auteurs pensent que la sulfamide possède peut-être des propriétés vasculo-toxiques.

D'une façon générale, presque tous les cas de dermite signalés aux Etats-Unis provenaient des Etats du Sud et les malades avaient été soumis pendant le traitement à une insolation intense.

Il est bon de savoir que des phénomènes de photosensibilisation peuvent jouer un rôle dans l'écllosion d'accidents cutanés, d'où le conseil de protéger contre la lumière les malades traités par ces médicaments.

Parmi les observations françaises, mentionnons les cas de Sézary et Horowitz [96].

c) ACCIDENTS SANGUINS : Un certain nombre de tels accidents, de gravité variable, a été publié, surtout en Amérique et en Angleterre.

Kohn [97] a signalé une *anémie* hémolytique aiguë, chez une fillette en traitement pour une angine et une otite à streptocoque hémolytique. La numération globulaire, faite avant le traitement par le 1162 F, montra un nombre de globules rouges égal à 4.700.000. Après administration du médicament, ce nombre tomba à 2.000.000, pour remonter aussitôt après suspension du 1162. Le même phénomène s'est reproduit quelques semaines plus tard, à une nouvelle tentative. L'existence de sujets particulièrement sensibles à cette médication semble donc démontrée.

Harvey et Janeway [98] ont rapporté trois cas d'anémie sérieuse ; les auteurs rappellent que l'anémie due au 1162 guérit rapidement à la suite de transfusion de sang citraté.

On note souvent de l'*acidose*, qui semble bénéficier

d'un traitement par le bicarbonate de soude (Palazzoli et Bovet [79]).

Southworth [99], après avoir constaté deux cas d'acidose, a étudié systématiquement la réserve alcaline chez 15 malades recevant de fortes doses de para-amino-phényl-sulfamide. Dans chaque cas il a constaté une baisse importante, en rapport avec la dose absorbée dans les vingt-quatre heures précédentes et rapportée au kilogramme de poids corporal.

Plusieurs cas d'*agranulocytose* ont été signalés. Young [100] a publié un cas mortel d'*agranulocytose* chez un malade souffrant d'un rhumatisme aigu avec douleur et fièvre ; après insuccès du salicylate de soude, on fit prendre au malade, pendant dix-huit jours, 3 gr. par jour de prontosil album (produit allemand correspondant au 1162 F). Après absorption de ces 54 gr. de médicament, l'état général s'était aggravé et on constata une *agranulocytose*. L'hémoculture qui avait été stérile au début, montra alors la présence du streptocoque et du staphylocoque.

Model [101] en a vu un autre, après dix-huit jours de traitement.

Borst [102] en a également signalé un, après traitement par la sulfamido-chrysoïdine.

En France, Durel, Touraine et Baudoin [112] viennent, tout récemment, en publier un autre, d'une évolution, heureusement, non mortelle. Il s'agit d'un malade atteint d'urétrite et de chancre du frein, et qui avait reçu 49 gr. de para-amino-phényl-sulfamide avec, en outre, du sulfarsénobenzène et du bismuth.

Il existe enfin plusieurs publications de cas de *sulfhémoglobinémie et méthémoglobinémie*. Discombe [103] a signalé des cas de sulfhémoglobinémie après traitement par le 1162 et se révélant cliniquement par de la cyanose plus ou moins accentuée. Celle-ci a été observée par l'auteur chez 6 des 7 malades traités. Elle ne comporte du reste pas de conséquences graves, si le médicament est suspendu dès son apparition, et les 6 malades ont guéri. La sulfhémoglobine ne devient redoutable que si le taux de l'hémoglobine tombe trop bas ; si la médication est continuée, la sulfhémoglobine, inerte, se substitue progressivement à l'hémoglobine, active. Fait à noter : sur ces 7 malades, 4 recevaient des doses fréquentes de sulfate de magnésie et le cinquième avait eu des pansements au sulfate de magnésie sur une large brûlure, avec gangrène.

Y a-t-il relation de cause à effet entre l'absorption du sulfate de magnésie et la sulfhémoglobinémie ? On l'ignore actuellement. Mais trois règles pratiques s'imposent : 1° Cesser immédiatement l'administration du médicament dès l'apparition de la moindre cyanose ; 2° Surveiller tous les deux jours le taux de l'hémoglobine du sang et se méfier s'il tombe aux environs de 30 % (dans ces conditions la cyanose peut manquer) ; 3° Ne donner aux malades traités par le 1162 F ou des produits de la même série, ni sulfate de magnésie, ni sulfate de soude.

De même, il existe des cyanoses par méthémoglobinémie (Paton et Eaton [104]) consécutives à l'ab-

sorption de doses élevées, dépassant 15 gr. par jour pour ces auteurs.

Les cyanoses par méthémoglobinémie sont guéries par l'administration d'oxygène. Dans celles par sulfhémoglobinémie, l'oxygénothérapie se montre, dans les cas graves, inefficace, et il faut recourir à la transfusion.

d) ACCIDENTS OCULAIRES : Une malade de Bucy [105] était en traitement depuis des années pour une ostéomyélite chronique de l'os iliaque, compliquée d'abcès fréquents qui nécessitaient périodiquement un traitement chirurgical. Malgré des signes évidents d'intolérance, le traitement par le 1162 fut repris plusieurs fois, à dose élevée. A la troisième tentative, la malade accusait une baisse de la vision. On constata l'existence d'un scotome central et des signes d'une *névrite optique*. On cessa alors définitivement le traitement par la sulfamide et les troubles disparurent assez rapidement.

e) TROUBLES HÉPATIQUES : On a signalé des troubles hépatiques au cours du traitement par la sulfamide. Palazzoli et Bovet [79] ont pu observer à plusieurs reprises des subictères, à 3 gr. par jour. A 2 gr. par jour, les auteurs ont pu observer la présence de pigments biliaires dans l'urine, avec une légère coloration des conjonctives.

Ces phénomènes disparaissaient dès que le traitement était suspendu ou que la dose était diminuée.

Depuis que les auteurs utilisent le 1399 à doses réduites, ils n'observent plus d'urines foncées.

D'une façon générale, le foie et le rein, même tarés, ne semblent souvent subir aucune influence nocive de la part du rubiazol, du 1162 ou du 1399.

f) TROUBLES DE LA SPERMATOGENÈSE : Jaubert et Motz [106] ont signalé, tout récemment, que les médicaments benzéniques soufrés exercent une action inhibitrice sur la spermatogenèse de l'homme. Dans 23 blennorragies aiguës traitées par différents composés de la série considérée, ils ont pu vérifier que le nombre de spermatozoïdes était normal dans 39,13 %, nettement diminué dans 30,43 %, et très réduit dans 30,43 % des cas. Assez souvent, la mobilité était fortement atteinte, et l'aspect morphologique des spermatozoïdes nettement altéré. Cette action toxique du médicament peut apparaître dès les premiers jours du traitement et semble devoir se prolonger. Par contre, chez 449 blennorragiques traités par des moyens classiques, les spermatozoïdes restaient normaux dans la plupart des cas (83,5 %).

Les mêmes auteurs notent que les processus normaux cytologiques de défense locale semblent subir également l'influence toxique du médicament, car on remarque, le plus souvent, une leucopénie séminale. En effet, chez les 23 malades, le nombre de leucocytes était fréquemment de 4 à 5 éléments par champ, alors que dans les 449 cas les auteurs avaient observé une moyenne de 12 éléments par champ.

« Ce qui complique le problème, c'est qu'une des conditions de l'activité curative et stérilisante antigonococcique des préparations que l'on propose ou que l'on utilise déjà semble être, précisément, la nécessité de se rapprocher le plus possible des doses à peine tolérées. Un coefficient de partage intervient dans le processus chimiothérapique entre certaines cellules de l'organisme et le gonocoque, celui-ci ne se laissant atteindre que si celles-là commencent déjà à subir l'influence nocive du médicament » (Levaditi [107]).

*
* *

Il faut faire une place à part aux intoxications mortelles qui ont été observées, à la fin de 1937, aux Etats-Unis, après absorption d'un élixir à base de para-amino-phényl-sulfamide, et où l'on était porté *a priori* de voir un effet néfaste de ce médicament [108]. Comme l'ont montré les recherches chimiques et toxicologiques immédiatement entreprises, ce n'est nullement le 1162 qu'il faut incriminer dans ces 93 cas de mort, après vomissements, diarrhée et anurie. L'enquête a montré que c'était le diéthylène glycol qui avait servi de solvant (le 1162 étant peu soluble) qu'il faut rendre responsable de ces morts, les fabricants de l'élixir ne s'étant pas informés de la toxicité propre du solvant en question.

Les recherches entreprises par le laboratoire de chimie de l'Association médicale américaine ont montré qu'un rat succombe rapidement après absorption

de 15 cm⁵ de diéthylène glycol ; les lésions nécrotiques du foie et du rein présentaient une grande analogie avec celles que l'on a pu constater à l'autopsie chez les malades qui avaient absorbé l'élixir en question. De plus, les lésions rénales, provoquées par le diéthylène glycol, ralentissent l'élimination du 1162, ce qui a pour effet le renforcement de l'action toxique de ce dernier corps.

*
* *

Voici les conclusions d'une enquête faite, au sujet du 1162, aux Etats-Unis :

« Il est important de ne pas employer la para-amino-phényl-sulfamide (ou ses dérivés) sans discernement. Ce n'est pas une panacée. Toutes les fois que cela sera possible, le traitement devra s'appuyer sur un diagnostic bactériologique exact et précis. Chez un malade cliniquement suspect de septicémie streptococcique, il peut être indiqué de commencer d'urgence le traitement. Mais, jusqu'à ce qu'on soit mieux informé sur les inconvénients de la drogue, il serait sans doute indiqué de la suspendre, si l'examen bactériologique révèle un autre germe que le streptocoque hémolytique » [109].

Rapprochons de ces conclusions le vœu émis récemment par la Société française d'Urologie (semblable à celui déposé par la Société de Biologie), à savoir que : « puissent être inscrits au tableau B tous les dérivés sulfo-conjugés des amines aromatiques, ainsi que leurs similaires ».

Reproduisons ici les paroles de Colebrook [110] :

« Je n'ai pas du tout l'intention de donner à ces considérations (accidents possibles) une importance exagérée, ni de détourner les médecins de l'emploi de ces substances dans des circonstances appropriées ; mais je ne puis m'empêcher d'exprimer mes regrets de voir ces produits utilisés sans discrimination dans des buts préventifs, en dehors de toute évaluation des effets nocifs possibles, ou encore à titre curatif dans des infections dont on ne peut pas dire qu'elles seront influencées par eux. Certainement l'information que ces remèdes « ne sont dangereux à aucun degré » est indigne de la médecine du xx^e siècle... ».

Nous terminons ce paragraphe, consacré à l'exposé des effets nocifs possibles, par les paroles de Levaditi [115] :

« Un pas décisif en avant est fait, des perspectives insoupçonnées s'ouvrent devant nous, mais ne crions pas victoire avant que la science ait dit son dernier mot, par crainte de discréditer une découverte qui mérite mieux que cela. Et, surtout, souvenons-nous de l'adage : *primum non nocere...* »

CONCLUSIONS

1° Certains composés benzéniques soufrés possèdent une action thérapeutique indéniable. Ce sont en particulier :

la sulfamido-chrysoïdine ;

la para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 F ;

la di (para-acétyl-amino-phényl)-sulfone ou 1399 F, actuellement les corps les mieux connus de la série.

2° Il est indispensable d'avoir toujours présente à l'esprit la toxicité de ces substances qui peut entraîner des accidents graves, si le malade n'est pas scrupuleusement surveillé.

3° L'emploi de l'une des deux sulfamides est indiqué :

- a) avant tout dans l'*érysipèle* qui en constitue l'indication majeure, indiscutable ;
- b) dans les méningites purulentes quel qu'en soit le germe responsable ; l'association au traitement chimiothérapique des thérapeutiques d'ordre biologique classiques est à conseiller, en particulier au cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques ;

- c) dans les streptococcies localisées et pyogènes, bien qu'ici, comme d'ailleurs au cas précédent, les résultats soient plus discutables.

Dans le traitement de la blennorrhagie, le 1162 et le 1399 semblent donner des résultats comparables. L'association avec le traitement local classique est à conseiller.

Le traitement préventif, par les sulfamidés, de l'infection puerpérale doit être décidé avec discernement, en tenant compte des conditions particulières dans lesquelles chaque cas se présente.

4° Pour certaines autres infections microbiennes, la thérapeutique sulfamidée ou sulfonée est actuellement encore à l'étude.

Vu : le Président de la thèse,

A. LEMIERRE.

Vu : le Doyen,

TIFFENEAU

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Domagk (G.)*. — Dtsch. med. Woch., 1935, n° 61, p. 250.
2. — Angew. Chem., 1935, n° 48, p. 657.
3. *Tréfouel (J. et Mme J.), Nitti (F.) et Bovet (D.)*. — C. R. Soc. de Biologie, 1935, n° 120, p. 756.
4. *Goissedet (P.), Despois (R.), Galliot (P.) et Mayer (R.)*. — C. R. Soc. de Biologie, 1936, n° 121, p. 1082.
5. *Fourneau (E.), Tréfouel (J. et Mme J.), Nitti (F.) et Bovet (D.)*. — C. R. Acad. Sc., 7 juillet 1937, n° 204, p. 1763.
6. — C. R. Acad. Sc., 26 juillet 1937, n° 205, p. 299.
7. — Bull. Acad. Méd., 5 oct. 1937, n° 118, p. 210.
8. *Levaditi (C.) et Vaisman (A.)* — Presse Méd., 1937, n° 78, p. 1371.
9. *Levaditi, Girard et Vaisman*. — Bull. Soc. derm. et syph., 1937, n° 8, p. 1887.
10. *Levaditi, Girard, Vaisman, Ray et Richard*. — C. R. Acad. Sc., 1937, n° 205, p. 1018.
11. *Buttle (G. A. H.), Stephenson (D.), Smith (S.), Dewing (T.) et Foster (G. E.)*. — Lancet, 1937, 5 juin, p. 1335.
12. *Gley (P.)*. — C. R. Acad. Sc., 1937, n° 204, p. 1907.
13. *Gley (P.) et Girard (A.)*. — C. R. Soc. de Biologie, 1937, n° 125, p. 1027.
14. *Girard, Rey et Richard*. — Nature, 1937, n° 111, p. 183.

15. *Levaditi (C.) et Vaisman (A.)*. — Presse Méd., 1935, n° 103, p. 2097.
16. *Nitti (F.) et Simon (A.)*. — Paris Méd., 1937, n° 23, p. 516.
17. *Marshall (E. K.), Emerson (K.) et Cutting (W. C.)*. — J. Amer. Med. Assoc., 1937, n° 108, p. 953.
18. *Montestruc (E.)*. — Bull. Soc. path. ex., 1937, n° 30, p. 15.
19. *Levaditi (C.) et Vaisman (A.)*. — Presse Méd., 1937, n° 78, p. 1371.
20. *Buttle (G.-A.), Gray (W. H.) et Stephenson (D.)*. — Lancet, 1936, n° 1, p. 1286.
21. *Nungester, Wolf et Jourdonais*. — Proceed. Soc. Exp. Biol. Med., 1932, n° 30, p. 120.
22. *Miller et Castles*. — Journ. of infections Diseases, 1936, n° 58, p. 283.
23. *Proom (M.)*. — Lancet, 1937, 2 janvier, p. 16.
24. *Branham et Rosenthal*. — Public Health Reports, 28 mai 1937.
25. *Colebrook (L.), Buttle (G. A. H.) et O'Meara (R.)*. — Lancet, 1936, p. 1323.
26. *Fuller (A.)*. — Lancet, 1937, p. 194.
27. *Proom (H.) et Buttle (G. A. H.)*. — Lancet, 1937, 13 mars.
28. *Halpern (B. N.) et Mayer (R. L.)*. — Presse Méd., 1937, n° 40, p. 747.
29. *Nitti (F.) et Bovet (D.)*. — Revue d'Immunologie, sept. 1936, p. 460.
30. *Gley (P.) et Girard (A.)*. — Presse Méd., 1936, n° 91, p. 1775.
31. *Tréfouel (J. et Mme J.), Nitti (F.) et Bovet (D.)*. — Presse Méd., 1937, n° 45, p. 839.

32. *Levaditi (C.) et Vaisman (A.)*. — C. R. Acad. Sc., 1935, n° 200, p. 1694.
33. — C. R. Soc. de Biologie, 1935, n° 119, p. 946.
34. — C. R. Soc. de Biologie, 1935, n° 120, p. 1077.
35. *Levaditi (C.) Vaisman (A.) et Krassnoff*. — C. R. Soc. de Biologie, 1938, n° 127, p. 22.
36. *Levaditi (C.)*. — Paris Méd., 1938, n° 10, p. 189.
37. *Bordet*. — Ann. Pasteur, 1897, n° 11, p. 127.
38. *Levaditi (C.) et Vaisman (A.)*. — C. R. Acad. Sc., 1937, n° 205, p. 1108.
39. — C. R. Soc. de Biologie, 1937, n° 126, p. 1092.
40. *Sisley (P.) et Porcher (C.)*. — C. R. Acad. Sc., 1911, n° 152, p. 1062.
41. *Kellner (K.)*. — Thèse, Paris, 1936.
42. *Gley (P.) et Girard (A.)*. — Presse Méd., 1937, n° 73, p. 1291.
43. *Frankl*. — Klin. Wochenschr., 24 oct. 1936.
44. *Rosenthal (S.)*. — Public Health Reports, janvier et mai 1937.
45. *Buttle, Parish, Mc Leod et Stephenson*. — Lancet, 1937, n° 1, p. 681.
46. *Lacomme*. — Bull. Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris, juin 1937.
47. *Lévy-Solal (E.), Grasset (J.) et Mativat (A.)*. — Presse Méd., 1936, p. 892.
48. *Colebrook (L.) et Kenny (M.)*. — Lancet, 1936, p. 1286.
49. *Schreus (H.-T.)*. — Dtsch. med. Woch., 1935, n° 61, p. 255.
50. *Gmélin*. — Münch. med. Woch., 1935, n° 6, p. 221.
51. *Klée (P.) et Roemer (H.)*. — Dtsch. med. Woch., 1935, n° 61, p. 253.

52. *Mayer-Heine (A.) et Huguenin (P.)*. — Presse Méd., 1936, p. 454.
53. *Frenklowa (H.)*. — Wars. Czas. Lek., 1937, p. 264.
54. *Jaeger (K.-M.)*. — Dtsch. med. Woch., 1936, n° 62, p. 1831.
55. *Cuilleret (P.)*. — Réunion Dermatologique de Lyon, 20 mai 1937.
56. *Martin (R.) et Delaunay (A.)*. — Presse Méd., 1937, n° 80, p. 1406.
57. *Caussé, Loiseau et Gisselbrecht*. — Ann. d'Oto-Laryng., 1936, n° 2, p. 194.
58. *Rouget et Vaidie*. — Ann. d'Oto-Laryng., 1936, n° 9, p. 915.
59. *Lallemant et Pollet*. — Ann. d'Oto-Laryng., 1936, n° 9, p. 918.
60. *Van Nieuwenhuysse*. — Ann. d'Oto-Laryng., 1936, n° 9, p. 923.
61. *Clayton et Lucas*. — British Med. Journ., 1937, p. 557.
62. *Schwentker (F.), Clason (P. F.), Morgan (W. A.), Lindsay (J. W.) et Long (P. H.)*. — Bull. John's Hopkins, 1937, n° 60, p. 297.
63. *Le Mée et Salomon*. — Ann. d'Oto-Laryng., 1936, n° 10, p. 1049.
64. *Schwentker (F.), Gilmon (S.) et Long (P. H.)* — Journ. Amer. Med. Assoc., 1937, n° 108, p. 1407.
65. *Pongratz*. — Dtsch. med. Woch., 1937, n° 63, p. 1015.
66. *Weill-Hallé, Meyer (J.) et Tiffeneau (R.)*. — Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 8 nov. 1937.
67. *Tiffeneau (R.) et Meyer (J.-J.)*. — Paris Méd., 1937, n° 38, p. 215.
68. *Kucerova (D.)*. — Casopis Lekarů Ceskych, 3 sept. 1937.

69. *Harvier (P.) et Perrault (M.)*. — Paris Méd., 1937, n° 50, p. 465.
70. *Fourneau (E.), Tréfouel (J.) et Mme (J.), Nitti (F.) et Bovet (D.)*. — C. R. Soc. de Biologie, 1936, n° 122, p. 652.
71. *Janet (M.)*. — Diagnostic et traitement de la blennorragie. Paris, 1930, p. 145.
72. *Linser*. — Med. Klin., 1936, n° 33, p. 1120.
73. *Girard (R.), Durel (P.) et Gallix (L.)*. — Bull. Méd., 2 oct. 1937.
74. *Dees (J.) et Colston (J. A. C.)*. — Journ. Amer. Med. Assoc., mai 1937, p. 1855.
75. *Herrold (D.)* — Urologie and Cutaneous Review, juillet 1937.
76. *Tant (E.)*. — Bruxelles Médical, 3 octobre 1937.
77. *Durel (P.)*. — Presse Méd., 1938, n° 2, p. 21.
78. *Palazzoli (M.) et Bovet (D.)*. — Presse Méd., 1938, n° 6, p. 99.
79. — Paris Méd., 1938, n° 11, p. 211.
80. *Harold (R.) Bohlman*. — Journ. Amer. Med. Assoc., 27 juillet 1937.
81. *Kenny*. — Lancet, 17 juillet 1937.
82. *Barer (M.)*. — Lancet, 23 octobre 1937.
83. *Coronat*. — Lyon Méd., 28 juin 1936.
84. *Thévenet*. — Lyon Méd., 13 décembre 1936.
85. *Berger et Schetz*. — Med. Klin., 30 avril 1937.
86. *Bélhoux, Gourdon et Rochedix*. — Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 29 mai et 5 novembre 1937.
87. *Van der Wielen*. — Nederl. Tijds v. Geneskunde, 5 juin 1937, analysé in Journ. Amer. Med. Assoc., 31 juillet 1937.
88. *Marcou*. — Soc. de Méd. de Paris, 11 février 1938.

89. *Long et Bliss.* — Journ. Amer. Med. Assoc., 2 janvier 1937.
90. *Minville (J. G.) et Archinard (J. J.).* — Journ. Amer. Med. Assoc., 25 sept. 1937, p. 1008.
91. *Frank (L. J.).* — Ibidem, p. 1011.
92. *Goodmann (M. H.) et Levy (C. S.).* — Ibidem, p. 1009.
93. *Langle (J.).* — Concours Méd., 1938, n° 10, p. 659.
94. *Bliss (E. A.) et Long (P. H.).* — Journ. Amer. Med. Assoc., 6 nov. 1937, p. 1524.
95. *Stilatineanu, Balteanu, Franche et Pop.* — Acad. de Méd. de Roumanie, 5 mai 1936.
96. *Sézary et Horowitz.* — Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 8 mai 1936, p. 767.
97. *Kohn (S. E.).* — Journ. Amer. Med. Assoc. 25 sept. 1937.
98. *Harvey (A. M.) et Janeway (C. A.).* — Journ. Americ. Med. Assoc., 3 juillet 1937.
99. *Southworth.* — Proc. Soc. Exp. Biology and Med., février 1937.
100. *Young (C. J.).* — Brit. Med. J., 17 juillet 1937.
101. *Model.* — Ibid., 7 août 1937.
102. *Borst.* — Lancet, 26 juin 1937.
103. *Discombe.* — Lancet, 21 août 1937.
104. *Paton et Eaton.* — Lancet, 15 mai, 1937.
105. *Bucy.* — Journ. Amer. Med. Assoc., 25 sept. 1937.
106. *Jaubert (A.) et Motz (C.).* — C. R. Soc. de Biologie, 5 février 1938.
107. *Levaditi (C.).* — Ibid., 5 février 1938.
108. Journ. Amer. Med. Assoc., 6 nov. et 11 déc. 1937, p. 1985.
109. Journ. Amer. Med. Assoc., 29 mai 1937, p. 1888.
110. *Colebrook.* — Lancet, 31 juillet 1937.

111. Biologie méd., supplément 1937.
112. *Durel, Touraine et Baudoin.* — Soc. de Derm., 9 déc. 1937.
113. *Foulis (M.A.) et Barr (J. B.).* — Brit. Med. J., 27 févr. 1937.
114. *Purdie (A. W.) et Frey (R. M.).* — Lancet, 3 juillet 1937.
115. *Levaditi.* — Siècle Méd., 1^{er} avril 1938.

